Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Walter Krauland

BEOBACHTUNGEN UND UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEMEINSAME WIRKUNG VON ALKOHOL UND KOHLENMONOXYD

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Röseler
aus Berlin

1961

Druck:

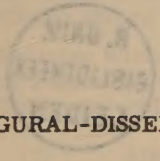
Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Walter Krauland

BEOBACHTUNGEN UND UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEMEINSAME WIRKUNG VON ALKOHOL UND KOHLENMONOXYD



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Röseler
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach

Referent: Professor Dr. med. Walter Krauland

Korreferent: Privatdozent Dr. med. Hans Joachim Dulce

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 31. 7. 1961

Einleitung

Das gehäufte Auftreten von kombinierten Vergiftungen in letzter Zeit war Anlaß ausgedehnter Untersuchungen, in denen die Frage nach dem Synergismus, der additiven oder potenzierten Wirkung der Gifte geprüft wurde.

Von Selbstmordversuchen mit Leuchtgas bei gleichzeitiger Aufnahme von Schlafmitteln aus der Barbitursäure-Reihe in größeren Mengen (Luminal: 5g, Veronal: 2,5g) berichteten Gujot (1) (1929) und Tucholski (2) (1934). Neben Leuchtgas war es vor allem Alkohol, der gemeinsam mit den verschiedensten Narcoticis bei Vergiftungen bzw. Selbstmorden gefunden wurde.

So wird im Lancet unter Annotations (3) ein Selbstmordfall beschrieben, bei dem eine Alkohol- und Barbiturat-Vergiftung kombiniert vorlag. Ebenfalls über einen Selbstmord mit Alkohol und Barbituraten berichten Burrows (4), und unter Queris and Minor Notes (5) im Journal for Am. Association wird der Selbstmord einer Frau erwähnt, bei dem 2,65 mg% pro 100 ml Blut Barbitursäurederivate und 2,7 ‰ Alkohol im Blut gefunden wurden.

Massonat (6) berichtet schließlich über einen Selbstmordversuch, wo neben Barbituraten in größerer Menge Butangas verwendet wurde.

Die Frage nach der kombinierten Wirkungsweise von Alkohol und Barbituraten, Morphin und Polamidon wurde u.a. von folgenden Autoren experimentell zu klären versucht:

Buttle	(7)	Alkohol und Barbiturate
Fearn	(8)	Alkohol und Barbiturate
Archer	(9)	Alkohol und Barbiturate
Weinig	(10)	Alkohol und Barbiturate
Loomits	(11)	Alkohol und Barbiturate
Ramsey u. Haag	(12)	Alkohol und Barbiturate
Wagner u. Wagner	(13)	Alkohol und Polamidon
Eerola	(14)	Alkohol und Morphin

Die Versuche ergaben nach Ansicht von Buttle, Fearn, Archer, Weinig, Loomits, Ramsey und Haag, sowie Wagner und Wagner einen nachweisbaren sog. additiven Synergismus, da die Werte der DL_{50} für Alkohol sich signifikant im Sinne eines Absinkens der Dosis in Kombination mit den Medikamenten veränderten. Nur Eerola spricht bei Morphin-Wirkung auf Alkohol-Dosen von einem "potentiative Type of synergism"; die vorher erwähnten Autoren hingegen lehnen eine potenzierende Wirkung der Medikamente auf die Alkoholvergiftung ab. Im gleichen Sinne wie Wagner (13), der auf größte Vorsicht bei der Gabe von Morphin und ähnlichen Alkaloiden bei Alkoholvergiftungen hinweist, berichtet Lickient (15) über sog. abnorme Alkoholreaktionen durch Medikamente wie: Pyramidon, Barbitursäure und Sulfonamide.

Im Hinblick auf das Hauptthema der vorliegenden Arbeit erscheinen einige Ausführungen zur reinen Kohlenmonoxyd- bzw. Alkohol-Vergiftung angezeigt.

CO-Vergiftung

Die Wirkung des Kohlenmonoxyds als Anoxämiegift wurde schon 1857 von Claude Bernard (16) entdeckt und 1895 von Haldane (17) mit Hilfe eines Unterdruckverfahrens endgültig bewiesen. Nach Hauschild (18) ist unter einer Anoxämie ein Zustand zu verstehen, bei dem ein unzureichender Gehalt des Blutes an Sauerstoff bei ausreichendem Angebot infolge verringerter O_2-Kapazität des Blutes vorliegt. Neben anderen Ursachen ist dieser Zustand bei der CO-Vergiftung infolge der etwa 200 mal größeren Affinität des Kohlenmonoxyds als der des Sauerstoffs zum Hämoglobin gegeben, da das vorhandene Hämoglobin mit dem CO zum größten Teil beladen ist und somit für den Sauerstoff-Transport ausfällt. Allerdings reichte die Wirkungsweise als Anoxämie-Gift nicht aus, um die cerebralen Erscheinungsbilder der CO-Vergiftung zufriedenstellend zu erklären.

Ein Fortschritt in dieser Hinsicht war deshalb die Entdeckung der Hemmung der Zellatmung an Hefezellen durch Kohlenmonoxyd durch Otto Warburg (19) im Jahre 1926. Die primäre Aktion des CO bei der Hemmung der Zellatmung ist die Bindung an das reduzierte O_2-übertragende Ferment, wobei der CO-Partialdruck aber höher sein mußte als der des Sauerstoffs.

Die Fortführung der Warburgschen Experimente bedeuten die Versuche von Bänder und Kiese (20), die in ihren Versuchen an Mitochondrien von Rattenleberzellen zeigen konnten, daß im Gehirn bei CO-Vergiftungen schwerer Art der O_2-Druck unter 15 Torr anzunehmen ist. "Die Einwirkung von etwa 0,3 % CO = 2 Torr in der Einatmungsluft wäre für die Zellatmung belanglos, wenn gleichzeitig ein normaler O_2-Druck von etwa 30 Torr im Gewebe vorhanden wäre." Der von den Verfassern als sog. kritischer O_2-Druck bezeichnete Druck von etwa 13 Torr, der in den Zellen des Zentralnervensystems Schäden mit daraus resultierender Bewußtlosigkeit hervorruft, kann also bei der CO-Vergiftung durchaus auftreten. Zu der Anoxämie-Wirkung käme im Hinblick auf die Hirnzellen noch die sog. histotoxische Anoxämie hinzu. Diese ist nach Hauschild (18) eine Schädigung der zur O_2-Verwertung notwendigen Fermente (Atmungsfermente = Oxydasen und Dehydrasen) bei ausreichendem O_2-Angebot, jedoch vorhandener Unfähigkeit des Gewebes zu seiner Verwertung. Eine weitere, häufig vertretene Ansicht ist die Gefäßschädigung vor allem im Gehirn mit daraus resultierender Prä-Stase und Stase, die schließlich zu einer Thrombose führen kann. Kochmann (21); Loewy (22); Steward (23); Schilf (24) und Schumm (25) sprechen in diesem Zusammenhang von der "Endothel-Gift-Wirkung" des Kohlenmonoxyds. Die Angabe der Stase im Verlauf einer CO-Vergiftung machen unter anderem Hiller (26) und Meyer (27) sowie Rix (28), der die Thrombose nach funktioneller

Vaso-Paralyse gekoppelt mit einem direkt toxischen Einfluß auf die Nervenzelle erwähnt.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist das Auftreten einer sog. neurohumoralen Regulation (29), wie sie bei fast jeder akuten Vergiftung im Sinne einer Stress-Wirkung mit Gegenregulation gegeben ist. Nach Selye (30) führt die Einwirkung eines Stress zu einer Kette unspezifischer Abwehr- und Anpassungsreaktionen des Organismus, bei denen dem Hypophysen-Vorderlappen-Nebennierenrinden-System eine besonders wichtige Bedeutung zukommt. In dieser Hinsicht ist die Angabe von Vyskocil (29) zu verwerten, daß im Verlauf der CO-Intoxication eine starke Blutzuckererhöhung neben Senkung der Alkali-Reserve sowie Absinken des Blutdruckes auftritt. Cerkes (31) zeigte an Hunden, Kaninchen und Katzen ein Sinken der Alkali-Reserve mit daraus resultierender Depression des Atemzentrums, Hyperglykämie, zuerst Reizung mit anschließender Depression des Zentralnervensystems und Acetonämie, als zusätzliches Moment für die Bewußtseinstrübung. Ebenfalls im Sinne der vegetativen Irritation aufzufassen sind die Angaben von Peisachowitsch (32), der die akute CO-Vergiftung an Katzen studierte. Er fand unter anderem eine sog. Steigerung des Tonus des vegetativen Nervensystems, eine Hyperglykämie und Schwund der chromaffinen Substanz der Nebennieren als Ausdruck der starken "stress-Wirkung" der Vergiftung. Auch Esselier (33) fand bei der CO-Vergiftung beim Menschen eine allgemeine Reizung des Sympaticus-Systems mit Ausschwemmung von Adrenalin und Ausschüttung von ACTH, letzteres soll dann die Nebennierenrinde zur Freisetzung von Glucocorticoiden stimulieren, die den Blutzuckeranstieg mit verursachen sollen. Weitere Tierversuche über die akute CO-Vergiftung stammen von Ramsey (34) und Mitarbeiter. Die Verfasser vergifteten Kaninchen akut mit CO, und zwar verursachten 0,5 - 1 % CO in der Einatmungsluft eine Sättigung von 73 % - 76 % innerhalb von 2 - 5 Minuten. Es traten tonisch klonische Krämpfe auf, Urin- und Kotabgang sowie eine starke Körpertemperaturerniedrigung. Der Tod erfolgte durch Atemzentrumlähmung.

Für die Vergiftung beim Menschen berichten Flury und Zernik (35) über Rauschzustände verschiedenen Grades wie unter der Wirkung von Alkohol oder Narcoticis (Barbiturate), Erbrechen, Kot- und Harnabgang, klonische oder tonische Krämpfe bis zum Tetanus, übergehend in einen allgemeinen Streckkrampf. Der Tod erfolgt durch Atemzentrumslähmung. In gleicher Weise berschreibt Bumke (36) die Vergiftungserscheinungen beim Menschen und erwähnt auch eine Blutdruck-Senkung mit Temperaturerniedrigung einhergehend. Schließlich berichtet Straßmann (37) über Versuche an Mäusen, die akut mit Leuchtgas vergiftet wurden. Er spricht in diesem Zusammenhang von makroskopisch den der menschlichen CO-Vergiftung gleichenden Bildern der Organe von Mäusen. So zeigten Leber und Milz eine starke Blutfülle und eine hellrote Farbe; die Milz erschien blaurot, die Lungen blaßrot.

Über die Frage nach der tödlichen CO-Hb-Konzentration im Blut beim Menschen herrschen einigermaßen gleiche Angaben vor. Nach Mueller (38) schwanken die tödlichen Dosen zwischen 60 % und 80 %.

Hauschild (18) rechnet ab 65 % CO-Hb mit tödlichem Ausgang. Nach Bumke (36) ist die Grenze der Lebensfähigkeit des Organismus bei einem Gehalt von etwa 70 % CO-Hb erreicht. Dagegen liegt nach Effenberger (39) die ungefähre Tödlichkeitsgrenze schon bei 63 % CO-Hb.

Im englischen Schrifttum wird die Grenze von Glaister (40) bei etwa 60 % CO-Hb angegeben.

Die entsprechenden Tierversuche ergaben nach Ramsey (34) für Meerschweinchen einen Wert bei 70 % CO-Hb. Die Untersuchungen von Schilf (24) erbrachten für Katzen Werte zwischen 44 % und 53 %, beim Hund 73 % CO-Hb.

Alkoholvergiftung

Die tödliche Dosis für die Vergiftung beim Menschen wird sehr unterschiedlich angegeben.

So berechnete Linck (42) an Hand von 29 Alkoholvergiftungsfällen die tödliche Dosis mit 3g/Kg absoluter Alkohol. Im Leichenblut fanden sich Konzentrationen zwischen 3,5 und 5 ‰, der Tod war in einem Zeitraum bis zu maximal 8 Stunden nach Trink-Ende eingetreten. Als Alkoholmengen, die von den Verstorbenen getrunken worden waren, wurden 200 - 1000 ml 40% - 50% Alkohols angegeben. Im Gegensatz dazu gibt Hauschild (18) eine sog. akut letale Dosis mit 750 - 800 g reinen Alkohols an. In einer Tabelle der Symptomatik der Alkoholvergiftung jedoch spricht er von Dosen zwischen 175 - 300 ml absoluten Alkohols, die ein schweres Koma und "eventuell Tod infolge Atemlähmung" zur Folge hätten. Kaye und Haag (61) berechneten aus 94 Todesfällen organisch sonst gesunder Menschen die tödliche Dosis mit 500 mg% absoluten Alkohols. Nach B. Mueller (38) beträgt die tödliche Alkoholdosis beim Menschen 6 - 8 g/Kg absoluten Alkohols. Die experimentellen Untersuchungen von Wagner und Wagner (13) über die DL_{50} Alkohol an Mäusen ergab einen Wert von 8442 ± 666 mg/Kg. Es wurden hierfür 312 weiße Mäuse beiderlei Geschlechts verwendet. Die Konzentration der mit der Schlundsonde gegebenen Alkoholmengen betrug 380 mg A/ml destillierten Wassers.

Nach Latven (62) liegt die DL_{50} Alkohol für weiße Mäuse bei 8285 mg/Kg. Für Ratten wurde die DL_{50} Alkohol u.a. von Schaffarzik (63) mit 13500 mg/Kg angegeben. Nach Lehmann und Chase (64) dagegen nur eine DL_{50} Alkohol von 10580 mg/Kg absolutem Alkohol.

Diese Angaben sprechen für eine abnehmende Alkoholempfindlichkeit beginnend beim Menschen mit der Vergiftungsgrenze bei etwa 3000 - 4000 mg/Kg, es folgt die Maus mit etwa 8000 mg/Kg und schließlich die Ratte, die in dieser Zusammenstellung die größte Widerstandskraft gegenüber Alkoholeinwirkung zu besitzen scheint.

Die akute, tödliche Alkoholvergiftung findet vorwiegend ihren Ausdruck im Versagen des Atem- sowie des Blutdruckzentrums in der medulla oblongata.

Das Versagen des Atemzentrums, kenntlich in der immer stärker werdenden Unregelmäßigkeit der Atmung, wird unter anderem von Haag (41), Hauschild (18), Linck (42) und Klingmann (43) sowie Lewin (44) als den Tod verursachende Schädigung angegeben.

In gleicher Hinsicht zu verwerten sind die Angaben von Fuhrmann und Field (45). Die Verfasser setzten Hirnschnitten von weißen Ratten Aethylalkohol in steigenden Konzentrationen zu, wobei die Hirnatmung in vitro vor allem bei Temperaturen von 37, 7° C stark herabgesetzt wurde. Den gleichen depressiven Effekt des Alkohols auf die Zellatmung stellten Fondal und Kochakian (46) in Leber- und Nierenschnitten fest. Diesen akuten O_2-Mangel der Nervenzellen bei der Alkoholvergiftung erwähnen unter anderem auch noch Mitts und Mitarbeiter (47), Counts (48) und Mcfarland und Burlach (49). Das Versagen der Blutdruckregulation stellten vor allem Klingmann und Mitarbeiter im Hinblick auf ihre Tierversuche (43) auch bei der Vergiftung beim Menschen in den Vordergrund. Sie gaben 4 männlichen und 6 weiblichen Hunden eine Dosis von 48 ml/Kg einer 25 % Alkohollösung mit der Schlundsonde. Bei 65 % der Tiere wurde der Tod durch Atemlähmung verursacht, 35 % starben an einem rasanten Blutdruckabfall bis auf systolische Werte von 60 mm Hg. Auch hier zeigten sich im Verlauf der Vergiftung Hyperglykämie, Störungen im Mineralhaushalt und eine Sympaticus-Reizung vor allem an der Milz, gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Hämoglobinwerte als Ausdruck einer Kontraktion der Milz mit Blutentleerung.

Die gleiche Blutdrucksenkung als Zeichen einer fortschreitenden Lähmung des Vasomotoren-Zentrums beschreiben Kayser (50) und Heymann und Mitarbeiter (51). Letztere beschreiben diesen Effekt bei Promille-Werten zwischen 2, 34 - 4, 13 ‰; den Effekt der Blutdrucksenkung in vermindertem Ausmaß sahen Lasher und Sherrod (52) schon bei Blutalkohol-Werten von 1, 09 ‰. Auch Fazekes und Mitarbeiter (53) beobachteten einen mäßigen Blutdruckabfall beim Menschen bei Blutalkoholwerten zwischen 0, 9 und 2 ‰; eine Vasodilatation mit darauffolgendem Blutdruckabfall schließlich noch Sullivan und Covino (54).

Um die Frage nach der Ursache der Blutzuckererhöhung bei der akuten Alkoholvergiftung zu klären, unternahmen Klingmann, Bane und Haag (55) Versuche an Hunden, denen die Nebennieren entfernt und anschließend eine Dosis von 8 ml/Kg einer 25 % Alkohollösung mit der Schlundsonde gegeben wurde. Zur Kontrolle erhielten nichtadrenalektomierte Hunde die gleiche Dosis. Es zeigte sich nach Angaben der Verfasser bei den operierten Tieren ein signifikant niedrigerer Blutzuckeranstieg als bei den gesunden. Neben dieser Erscheinung wurde bei den gesunden Tieren wiederum auch ein Absinken der Alkalireserve mit relativer Acidose beobachtet. Diese mit der Stärke der Intoxikation wachsende Acidität beobachtete auch Raby (56) bei Vergiftungen an Menschen. In experimentellen Versuchen berichten Eger und Mitarbeiter (57) über eine Blutzuckererhöhung beim Meerschweinchen.

Eine Temperaturerniedrigung, die mit der Stärke der Intoxikation wächst, sahen Werner (58) und Pilcher (59) bei Kaninchen und Katzen.

Über eine interessante Erscheinung bei Alkohol-Genuß berichten schließlich Suomalainen und Mitarbeiter (60). Die Verfasser ließen gesunde Versuchspersonen nüchtern Alkoholmengen trinken, die Promille-Werte zwischen 0,5 und 1,5 ‰ verursachten. Sie beobachteten dabei eine Erythrocyten-Aggregation, deren Umfang mit wachsender Alkohol-Konzentration im Blut zunahm.

CO / Alkohol-Vergiftung

In der Literatur sind Angaben über kombinierte Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd und Alkohol nur spärlich vorhanden. Experimentelle Berichte liegen nicht vor. Der erste Hinweis auf die Frage nach Alkohol-Kohlenmonoxyd-Vergiftungen findet sich 1931 von Ellinger (65), der in einem Gutachten Stellung zur Frage einer sog. Nachkrankheit nach überstandener, akuter Kohlenmonoxydvergiftung Stellung nimmt.

Neben Wechsel des Arbeitsplatzes nach einer langdauernden Erholungszeit möglichst im Gebirge, kommt der Verfasser nur beiläufig auf die Alkohol-Beeinflussung einer solchen Vergiftung zu sprechen. "Vielleicht muß auch der chronische Alkoholismus als begünstigend für das Entstehen einer Nachkrankheit der Kohlenmonoxydvergiftung angesehen werden."

Ebenfalls im Zusammenhang mit einem Gutachten steht der folgende Beitrag. Meyer (66) berichtet über einen Gasfabrikarbeiter, der im Verlauf von 16 Jahren sog. chronische Kohlenmonoxyd-Beschwerden aufwies wie Schlaflosigkeit, Tremor der Hände etc. Es kommt aber hier noch die Möglichkeit einer Blei- und Schwefel-Intoxikation hinzu, da der Patient auch diesen Stoffen ausgesetzt war. Früher soll Alkohol gut vertragen worden sein, d.h., nach etwa 16 Jahren chronischer Intoxikation, sollen schon nach geringem Alkoholgenuß abnorme Erregungszustände auftreten.

Über die Verwendbarkeit der Alkoholbestimmung nach Widmark bei Vergiftung und Todesfällen in der Garage berichtet Karu (67). Es erhob sich bei diesen Fällen nämlich die Frage, ob die in den Auspuffgasen vorkommenden verschiedenen Stoffe, die auch vom Körper resorbiert werden, bei der Alkoholbestimmung reduzierend auf die Dichromat-Schwefelsäure einwirken könnten. Auf diese Weise könnte eventuell ein höherer Alkoholgehalt vorgetäuscht werden, als tatsächlich vorhanden. Als Nebenbemerkung erscheint folgender Satz: "In einer gewissen Anzahl der Fälle stehen die Vergiftungen mit CO im Zusammenhang mit vorherigem Alkoholgenuß oder sind direkt von letzterem verursacht. Daß Alkohol bei Vergiftungen mit Auspuffgasen sowie jede andere Giftzufuhr eine große Gefahr darstellen, sei nur nebenher bemerkt."

Der Verfasser kommt schließlich zu dem Schluß, daß auch in diesen Fällen die Widmark-Methode exakt und ohne Fehlerquellen arbeite.

Schon direkt auf die Frage nach einer möglichen Beziehung zwischen Kohlenmonoxyd und Alkohol im Hinblick auf additiven Effekt bzw.

Verschlechterung der Prognose der einen oder der anderen Vergiftung, sind die Untersuchungen Saléns (68) gerichtet. Der Verfasser prüfte neben Erythrocytenmenge, Leukocytenzahl usw. bei Personen mit chronischer Generator-Gas-Vergiftung auch die Alkohol-Abbau-Kurve dieser Personen. Etwa 78 kg schweren Versuchspersonen, die sog. chronische Vergiftungserscheinungen wie Einnässen, Schwitzen, Schwindelgefühl, Amnesie, Kopfschmerzen und hartnäckige Schlaflosigkeit zeigten, wurde in nüchternem Zustand 100 ml 40% Alkohol gegeben. Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 5 Stunden. Nähere Angaben über Trinkzeit wurden nicht gemacht. Als Ergebnis von 150 Untersuchungen zeigt Salén 2 Kurven, eine sog. Normal- und eine sog. pathologische Abbaukurve. In der Normalkurve wird nach 40 Minuten der Gipfel des Alkoholwertes erreicht, nach 3 Stunden sind nur noch 0,05 ‰ im Blut vorhanden.

In der "pathologischen" Kurve liegt ein steiler Anstieg vor. Der Gipfel wird erreicht nach 30 Minuten. Nach Trinkende sind 1,35 ‰ im Blut vorhanden und es erfolgt ein Abfall innerhalb von 30 Minuten auf 0,7 ‰ Alkohol. Die durchschnittliche stündliche Ausscheidung beträgt bei der Normalkurve 0,17 ‰, bei der "pathologischen" Kurve nur 0,12 ‰. Diese Kurve war in 20 % von 150 Fällen vorhanden. Als Ursache wird eine zentralnervöse Störung angenommen.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis stehen die Untersuchungen von Bjerver und Goldberg (69), die bei einer Überprüfung der Angaben Saléns zu völlig gegenteiliger Beurteilung dieser Frage gelangten. Die von ihnen untersuchten Personen, die ebenfalls unter den oben genannten Symptomen wie Schlaflosigkeit, Amnesie usw. litten, zeigten weder eine Änderung der Alkohol-Abbau-Kurven, noch Abweichungen in bezug auf spezielle Alkoholtests wie Bourdon-Test, Romberg-Test und andere. Es ist in diesem Zusammenhang auf die Versuche von Forsman und Mitarbeitern (70) hinzuweisen, die an Mäusen eine Vergiftung von CO mit Trichlor-Aethylen in kleinen Dosen untersuchten. Sie stellten hierbei eine Toleranz-Minderung gegenüber Trichlor-Aethylen fest, wenn die Mäuse längere Zeit einer Konzentration von 0,04 % CO ausgesetzt waren. Im Hinblick auf Alkohol läge hier eine Parallele vor, da beide Stoffe Anaesthetica der aliphatischen Reihe sind. Die Autoren vertreten schließlich die Ansicht, daß lediglich die Toleranz gegenüber Alkohol leicht verändert werden könne und weisen in diesem Zusammenhang auf Versuche von Goldberg (71) mit Östron hin.

Die folgenden Untersuchungen betreffen arbeitstechnische Fragen, wobei vor allem die Frage nach der Möglichkeit einer chronischen Kohlenmonoxyd-Vergiftung im Vordergrund steht.

So prüfte Tara (72) die Beeinflussung der sog. chronischen CO-Vergiftung durch Alkoholgenuß. Es wurden 23 Arbeiter untersucht, die über Mattigkeit, Schwindelgefühl, hartnäckige Schlaflosigkeit als subjektive Zeichen der chronischen Vergiftung klagten. Bei 16 Arbeitern war die Alkoholkonzentration gleich Null, und nur ein Arbeiter mußte dem Arbeitsplatz für einen Monat fernbleiben. Bei den übrigen 7 Arbeitern betrug die Konzentration zwischen 0,4 und 1,95 ‰ im Blut.

Hier mußten alle 7 Arbeiter ihre Tätigkeit bis zu 6 Monaten unterbrechen. Der Verfasser zieht hieraus die Folgerung, daß vor allem bei chronischer CO-Vergiftung der Alkoholgenuß verschlechternd auf die Besserung der Vergiftungssymptome wirke.

Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von Ruel (73), der den Grad der CO-Vergiftung bei 132 Arbeitern in einem Gaswerk untersuchte. Er fand Werte zwischen 3,1 - 5,1 ccm (0,3 - 0,5 %) CO-Hb/ Liter Blut. Die auftretenden Störungen waren Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und allgemeine Schwäche. Der Einfluß einer Alkoholvergiftung sowie Leber- und Nierenerkrankungen auf die Symptome wurde jedoch von ihm verneint.

In die gleiche Richtung geht die Angabe von Zahle (74), der eine Verschlechterung einer schon bestehenden Alkoholneuritis durch hinzukommende leichte CO-Vergiftungen verneint.

Auch Barthè und Mitarbeiter (75) untersuchten den Gehalt an Kohlenmonoxyd im Blut bei starken Rauchern und Alkoholikern, um vor allem bei den alkoholgeschädigten Personen die Möglichkeit einer Beeinflussung der Krankheitserscheinungen durch zusätzliche leichte CO-Intoxikationen zu überprüfen. Es wurden zunächst Kranke mit chronischem Alkoholabusus auf den CO-Hb-Gehalt hin untersucht und Werte von 1,53 ml CO-Hb pro 100 ml Blut bei Patienten festgestellt, die 30 Zigaretten pro Tag rauchten. Die klinischen Erscheinungsbilder wie Gastritis, Lebercirrhose und Polyneuritis sollen aber nach Ansicht der Autoren nicht im Zusammenhang mit den auftretenden CO-Hb-Konzentrationen stehen. Weiterhin werden Krankheitsfälle uncharakteristischer Beschwerden nach Kanalisationsarbeiten beschrieben. Neben Alkoholwerten von 1,84 ‰ bzw. 2,87 ‰ wurden CO-Konzentrationen von 1,40 und 0,60 ml pro 100 ml Blut gemessen. Auch hier soll kein Zusammenhang zwischen Alkoholgehalt und Kohlenmonoxyd-Werten im Blut bestehen. Es wird nur auf die Möglichkeit einer chronischen CO-Vergiftung bei starken Rauchern hingewiesen, die u.a. auch Grut (76), Feuriot (77) und Castellino (78) für möglich halten.

Lediglich in einem Einzelfalle liegen Angaben über das Zusammentreffen einer Kohlenmonoxyd-Vergiftung mit tödlichem Ausgang, gekoppelt mit relativ hohem Alkoholgehalt im Blut vor, wobei der CO-Hb-Gehalt gerade die Tödlichkeitsgrenze von 60 % CO-Hb erreicht hat. In dem von Steyart und van Hecke (79) beschriebenen Todesfall waren neben einem CO-Hb-Wert von 60 % Alkoholkonzentrationen von 1,32 % im Blut und 2,75 ‰ im Harn vorhanden.

Die nun folgenden Tierversuche dienten als Voruntersuchung, um die Toleranzen gegenüber Alkohol bzw. Kohlenmonoxyd zu bestimmen.

Alkoholversuche

Toleranzbestimmungen: In Orientierungsversuchen wurden an Mäusen zunächst die ungefähren Toleranzgrenzen für Alkohol und die damit verbundenen Promille-Werte geprüft.

Tiermaterial: Es wurden 65 Tiere beiderlei Geschlechts mit Gewichten zwischen 20 g und 39 g verwandt. Das Durchschnittsgewicht betrug 26 g. Die Tiere hatten 16 Stunden gefastet, die Wasseraufnahme dagegen war nicht eingeschränkt worden. Sie erhielten reinen Alkohol als 48 Vol%-Mischung, aus 96 % Alkohol und Aqua dest. zu gleichen Teilen bei Zimmertemperatur frisch zubereitet, mit der Schlundsonde.

Die Tiere wurden teils durch Genickschlag getötet, teils starben sie spontan. Unmittelbar nach Todeseintritt wurde die Brusthöhle der Tiere eröffnet und Blut mittels einer "Blutzucker-Pipette" aus dem Herzen entnommen. Die Blutentnahme erfolgte deshalb aus dem Herzen, weil die geringe Gesamtblutmenge eine Entnahme etwa aus der Schwanzvene nicht gestattet hätte. Die Möglichkeit einer Alkoholdiffusion aus dem Magen in das Herz war wegen der kurzen Zeitdauer zwischen Alkoholgabe und Blutentnahme nahezu ausgeschlossen. Die Blutalkoholbestimmung erfolgte unmittelbar nach dem Tod der Tiere mittels des WIDMARK-Verfahrens.

Wegen der zu erwartenden hohen Promille-Werte wurde an Stelle der üblichen 1 ml Dichromat-Schwefelsäure die dreifache Menge (3 ml) vorgelegt. Die so erhaltenen Werte schwankten zwischen 4,9 ‰ und 10,7 ‰, bei Alkoholgewichtsmengen zwischen 9918 und 19400 mg/Kg Körpergewicht entsprechend 0,9 bis 1,4 ml 48 %igen Alkohols.

Tiere im Versuch: Entsprechend den extrem hohen Alkoholdosen waren die Tiere etwa 2 bis 3 Minuten nach Alkoholgabe schon völlig reflexlos und lagen regungslos auf der Seite. Zu Beginn der Vergiftung war die Atmung der Tiere keuchend und schnell und in 90 % der Fälle rhythmisch. Mit zunehmender Dauer der Vergiftung zeigte sich bei diesen Tieren dann eine immer stärker werdende Unregelmäßigkeit der Atmung, so daß die Pausen zwischen zwei sichtbaren Atemzügen in einigen Fällen bis zu 20 Sekunden andauern konnten, wobei kürzere und längere Pausen abwechselten. Nur in 10 % der Fälle war die Arrhythmie der Atmung schon etwa 10 Minuten nach Alkoholgabe zu beobachten. Der Herzschlag war in 85 % tachykard und gut sichtbar. Die übrigen 15 % zeigten dagegen eine deutliche Verlangsamung des gut sichtbaren Herzschlages von 40 bis 60 Schlägen/Minute gegenüber der Norm von etwa 140 Schlägen. Bei beiden Gruppen war der Herzschlag zuerst rhythmisch und wurde bei den spontan gestorbenen Tieren erst kurz vor dem Tode unregelmäßig. Die durch Genickschlag getöteten Tiere

zeigten die Arrhythmie ebenfalls in allen Fällen, und zwar etwa 60 Minuten nach Alkoholgabe beginnend. Die Körpertemperatur war bei allen Tieren deutlich erniedrigt.

Bei den spontan gestorbenen Tieren waren Herzschlag und Atmung einige Minuten vor Todeseintritt nur noch gering sichtbar. Die gleiche Erscheinung zeigten die durch Genickschlag getöteten Tiere durchschnittlich 50 bis 60 Minuten nach Alkoholgabe.

Es wurden nun die Dosen herabgesetzt bis auf 6080 mg/Kg Körpergewicht und in jedem Falle der spontane Tod bzw. das Überleben der Tiere abgewartet. Die verabfolgten Mengen lagen zwischen rund 10000 mg/Kg Körpergewicht und 6080 mg/Kg Körpergewicht und dienten als Vergleichsuntersuchungen über die in der Literatur angegebenen Werte der DL_{50} Alkohol für Mäuse.

Versuchsverlauf: Die ersten Zeichen einer beginnenden Alkoholbeeinflussung waren in allen Fällen ein unsicheres Umherlaufen, etwa 2 bis 3 Minuten nach Alkoholgabe. Wurden die Tiere in diesem Stadium aus dem Gleichgewicht gebracht, so konnten sie sich nur schwerfällig wieder aufrichten. Diese Beeinflussung der Gleichgewichtskoordination steigerte sich nach etwa 5 bis 10 Minuten in etwa 70 % der beobachteten Fälle bis zu einem völligen Verlust des Stell- und Lage-Reflexes, so daß die Tiere in der einmal gegebenen Bauch- oder Rückenlage verharrten. Der Kornealreflex konnte bei diesen Tieren ebenfalls nicht mehr ausgelöst werden, auch fehlten sämtliche Flucht- und Abwehrreflexe.

Der Herzschlag war bei den reflexlosen Tieren in etwa 55 % erhöht und deutlich sichtbar, sowie zu Anfang noch rhythmisch. In etwa 15 % zeigte sich ein schon zu Beginn der Vergiftung auftretender langsamer, gut sichtbarer Herzschlag, der ebenfalls zuerst noch rhythmisch war. Mit fortschreitender Vergiftung, d.h. durchschnittlich nach etwa 3 bis 4 Stunden, wurde bei allen Tieren der Herzschlag langsam und unregelmäßig und kurz vor dem beobachteten Tod nur schwach sichtbar.

Die Atmung war bei den Tieren mit schnellem Herzschlag ebenfalls frequent und im Vergleich zu den Tieren mit langsamer Atmung relativ oberflächlich. Die Tiere mit langsamerem Herzschlag zeigten im allgemeinen auch den langsameren Atemtyp, wobei auch hier die Atmung erst kurz vor dem Tode sehr langsam und völlig unregelmäßig in allen Fällen wurde.

Von den 70 % ausmachenden insgesamt reflexlosen Tieren überlebten nur 20 % die Vergiftung, und zwar ergab sich, daß es vor allem die Tiere waren, die neben schnellem Herzschlag eine schnelle und kräftige Atmung zeigten. Die Erholungsphase dieser Tiere dauerte zwischen 2 und 8 Stunden. Als sicheres Kriterium der Erholung konnte gewertet werden, daß die Tiere von dem nun wieder bereitgestellten Futter zu fressen begannen.

Etwa 30 % aller Tiere zeigten keinen völligen Reflexverlust, vor allem blieb der Kornealreflex in jeder Phase des Vergiftungsablaufes aus-

lösbar. Bei Laufversuchen fielen die Tiere zwar hilflos auf die Seite, jedoch wurde beim Umdrehen auf den Rücken sofort wieder die Seitenlage eingenommen. Der Herzschlag war in allen Fällen auch hier deutlich beschleunigt und gut sichtbar, während die Atmung meist normal blieb oder eher etwas verlangsamt und tiefer erschien.

Wurden diese Tiere mit den reflexlosen Tieren einzeln im Behälter belassen, so kam es bei den Tieren mit schwer toxischem Bild etwa nach einer Stunde zu einer stärkeren Abkühlung. Die Abkühlung war bei der vergleichenden Berührung des Bauchfelles der Tiere mit der Außenfläche der Hand deutlich fühlbar. Wurden sie dagegen dicht an Tiere ohne Reflexverlust gelegt, die zu diesem Zeitpunkt auch still auf der Seite lagen, so konnte diese Abkühlung bei Tieren mit schwerem Zustandsbild vermieden werden. Um die Abkühlung zu vermeiden, genügte es auch, die Tiere gut in Zellstoff einzuhüllen. Es schien sich dann die Zahl der nun Überlebenden zu erhöhen.

Zusammenfassend wäre für den Vergiftungsablauf zu sagen: Wichtigste Zeichen für den Schweregrad der Intoxikation war vor allem die völlige Reflexlosigkeit und an zweiter Stelle die bei schweren Fällen schon früh einsetzende Arrhythmie des Herzschlages sowie der Atmung. Hierbei kam dann noch eine in verschiedenen Graden auftretende Abkühlung hinzu. Der Tod der Tiere schien also infolge von Atem- und Kreislaufversagen kombiniert mit Abkühlung einzutreten.

Bei der Bewertung der 65 Versuche wurde neben dem Körpergewicht aus den verabfolgten Alkoholvolumina (in ml) die Gewichtsmenge in mg/Kg Körpergewicht umgerechnet. Von den 43 Versuchstieren, denen Alkoholmengen zwischen rund 10000 mg/Kg Körpergewicht und 6080 mg/Kg Körpergewicht verabfolgt wurden, starben 21 Tiere.

Bei diesen Alkoholgaben starben die Tiere zwischen 1 Stunde und 24 Stunden. Keines jedoch unter 60 Minuten.

Bei Dosen zwischen 10000 und 19400 mg/Kg Körpergewicht dagegen starben einige Tiere schon nach 13 bzw. 20 Minuten.

Im Hinblick auf die späteren Versuche, bei denen eine kombinierte Alkohol-Kohlenmonoxyd-Vergiftung erzeugt wurde, wäre zu sagen, daß diese hohen Dosen nicht erreicht wurden, da sich die verabfolgten Mengen im Mittel etwa im Bereich der in der Literatur angegebenen DL_{50} hielten. Es war also nicht anzunehmen, daß die Alkoholwirkung allein schon den Tod innerhalb der Versuchszeit, die 11 Minuten im Durchschnitt nicht überschritt, hervorgerufen haben konnte.

Die Blutalkoholwerte wurden an Stichproben, deren Werte zwischen 5 und 10 ‰ lagen, nach dem WIDMARK-Verfahren bestimmt. Die Einzelwerte sind aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I:

Lfd. Nr.	Körper-gewicht in g	Alkoholgabe in mg/kg Körpergew.	Überlebenszeit in Std.	Min.	Blutalkohol-konzentration in ‰
1	20	19400	1	50	10.70
2	20	19400		20	10.63
3	20	19400		53	8.89
4	25	16720	1	5	9.08
5	25	16720	2		8.51
6	25	16720	2	5	8.38
7	25	16720		32	8.34
8	25	16720		33	6.55
9	25	16720		13	6.92
10	35	15197		42	8.12
11	30	15184		38	7.73
12	30	15184		45	6.82
13	25	13680	3		8.80
14	25	12920	1	42	7.32
15	30	12020	1	10	9.17
16	30	11388	2		5.61
17	30	11388	2		8.10
18	30	11388	1	5	6.92
19	32	11299	1		8.17
20	32	10705	2		4.90
21	30	10123	++		
22	28	10656	1	40	9.60
23	23	9918	2	7	8.50
24	27	9842	0		
25	32	9515	10	+	
26	32	9515	0		
27	32	9515	0		
28	28	9496	0		
29	28	9496	1	+	
30	28	9496	2	+	
31	28	9496	++		
32	34	8938	7	+	
33	34	8938	2	+	
34	34	8938	5	+	
35	30	8858	1	+	
36	30	8858	5	+	
37	30	8858	0		
38	30	8858	0		
39	30	8858	3	+	
40	39	8755	8	+	
41	35	8694	4	+	
42	36	8451	7	+	
43	36	8451	0		
44	27	8436	0		
45	27	8436	++		

Forts. Tabelle I

Lfd. Nr.	Körper-gewicht in g	Alkoholgabe in mg/kg Körpergew.	Überlebenszeit in Std.	Min.	Blutalkohol-konzentration in %o
46	27	8436		++	
47	27	8436		0	
48	32	8326		0	
49	32	8326		0	
50	32	8326		0	
51	32	8326		0	
52	28	8140		0	
53	28	8140		++	
54	28	8140		0	
55	28	8140		0	
56	24	7923	1	+	
57	24	7923	3	+	
58	20	7600		0	
59	25	7600		++	
60	20	7600		0	
61	25	7600		0	
62	22	6901		++	
63	22	6901		0	
64	25	6080		++	
65	25	6080		0	

Die mit 0 bezeichneten Tiere überlebten den Versuch.

Die mit + bezeichneten Tiere starben während der Kontrollzeit von 10 Stunden.

Die mit ++ bezeichneten Tiere starben im Laufe der auf den Versuchstag folgenden Nacht.

Die Beobachtung der Tiere, die den Versuch auch 24 Stunden später überlebt hatten, ergab in den folgenden Tagen, daß diese Tiere, trotz der teilweise schweren Vergiftungserscheinungen während des Versuches, sich nun durch nichts mehr in ihrem äußeren Verhalten von den Tieren unterschieden, die noch keinem Alkohol-Belastungsversuch ausgesetzt worden waren.

Nach diesen Vergleichsuntersuchungen wurde zunächst die Eichkurve für die Bestimmung der Kohlenmonoxyd-Konzentration im Blut aufgestellt.

Die spektrophotometrische Bestimmung des CO-Gehaltes im Blut

Grundlage der photometrischen Messung ist das Absorptionsgesetz, und zwar erfolgt die Absorption des Lichtes im proportionalen Verhältnis zur Dicke der absorbierten Schicht. Kohlenoxydhämoglobin zeichnet sich durch konstante Absorptionsmaxima im sichtbaren Spektralbereich, die bei 539 und 568 n-m liegen, aus. Auf Grund dieser Eigenschaft ist es möglich, quantitative Messungen vorzunehmen, da die Voraussetzungen des Beerschen Gesetzes zutreffen, d.h., daß die Größe des Lichtextinktionswertes proportional der vorliegenden Kohlenoxyd Hb-Konzentration ist, wenn die Schichtdicke des zur Messung verwandten Gefäßes konstant gehalten wird.

Nach dem von Heilmeyer (80) ausgearbeiteten 2-Wellen-Längen-Verfahren läßt sich nunmehr auch mit einem einfachen Photometer die Kohlenoxyd-Hämoglobin-Konzentration rasch und exakt messen. Das Verfahren läßt sich ohne weiteres auf jedes zur Verfügung stehende Photometer anwenden, da für die Messung praktisch nur der Quotient aus den beiden Extinktionswerten der bei dem Verfahren verwendeten Wellenlängen benötigt wird.

Die Messungen der Extinktionen der vorliegenden Untersuchungen wurden in einem modifizierten Verfahren im Zeiss-Photometer Typ Elko III mit den Quotienten aus den Wellenlängen 578 n m und 546 n m vorgenommen.

Arbeitsanweisung zur Kohlenoxyd-Bestimmung im Blut (Quotient-Methode 578/546)

Prinzip : Nach Messung der Extinktionen mit den Filtern Hg 546 nm und Hg 578 nm und Bildung des Quotienten aus diesen beiden Meßwerten, läßt sich der CO-Gehalt der Blutverdünnung anhand einer Eichkurve ermitteln. Die Messungen werden in 10 mm Küvetten ausgeführt.

Erforderliche Reagenzien:

0,1 %ige Natriumcarbonat-Lösung, aus wasserfreiem Na_2CO_3 (M. 6392) hergestellt.

Arbeitsweise:

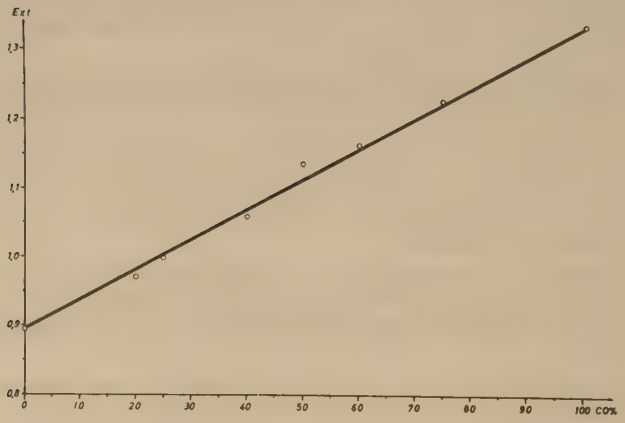
1. In ein kleines Kölbchen (ca. 20 ml Inhalt)
   8,0 ml 0,1 %ige Natriumcarbonat-Lösung
   0,1 ml Blut
   pipettieren.
2. Vorsichtig umschwenken, bis vollständige Hämolyse eingetreten ist und die Blutverdünnung in eine 10 mm-Küvette einfüllen.
3. Extinktionsmessung gegen eine gleiche mit Wasser gefüllte Küvette mit dem Filter Hg 546 nm. Die Photometerablesung ergibt den Meßwert E_{546}

4. Extinktionsmessung mit dem Filter Hg 578 nm. Die Photometerablesung ergibt den Meßwert E_{578}

Berechnung: Nach Bildung des Quotienten aus den Meßwerten

$$Q = \frac{E_{546}}{E_{578}}$$

wird das Resultat der Eichkurve entnommen.



Anfertigung der Eichkurve

In einen mit 96% Schwefelsäure (Merck-No-713) beschickten Rundkolben wurde mittels Tropftrichteraufsatz 98% Ameisensäure (Merck-No-263) tropfenweise eingeleitet und dadurch reines Kohlenmonoxyd entwickelt. Das CO-Gas wurde dann über eine mit verdünnter Natronlauge (Merck-No-6473) gefüllte Waschflasche in eine Blutlösung eingeleitet. Das Zuleitungsrohr ragte hierbei zunächst etwa einen halben Zentimeter in die Blutlösung hinein.

Die Blutlösung bestand nach obiger Vorschrift aus je 0,1 ml Blut auf je 8 ml Sodalösung. Nach 45minütiger Gas-Einleitung bei Zimmertemperatur wurden die der CO-Hb-Konzentrationen entsprechenden Extinktionswerte umgehend photometrisch bestimmt.

Das CO-freie Blut wies einen konstanten Extinktionsquotienten von 0,895 auf. Der Maximalwert für CO-gesättigtes Blut betrug konstant 1,324. Beim Vergleich mit einer entsprechenden Lösung aus Menschenblut, die nicht mit reinem CO-Gas, sondern mit Leuchtgas gesättigt worden war, ergaben sich übereinstimmende Null- und Maximalwerte.

Wurde nun aber CO-gesättigtes Mäuseblut mit CO-freiem Blut in bestimmten Verhältnissen gemischt, so ergaben sich starke Abweichungen von den Vergleichswerten des mit Leuchtgas gesättigten Menschenblutes. So lagen zum Beispiel die Extinktionsquotienten einer 50% Lösung aus 5 ml CO-freier und 5 ml CO-gesättigter Blutlösung hergestellt, schon in Höhe des 90% Wertes der Vergleichskurve.

Es kam deshalb die Vermutung auf, daß Kohlenmonoxyd im Blutserum bzw. in der wässrigen Phase überhaupt gelöst werden könne und dadurch die erhöhten Werte verursacht wären. Zur Klärung dieser Frage wurde in reines Menschenblutserum reines CO-Gas etwa 45 Minuten lang eingeleitet. Auch hier ragte das Zuleitungsrohr etwa einen halben Zentimeter in den Flüssigkeitsspiegel hinein. Wurde das Serum anschließend mit Blut im Verhältnis 1 : 1 gemischt, so traten im vorher CO-freien Blut Extinktionswerte entsprechend 40% CO-Hb auf. Je niedriger nun das Mischungsverhältnis von CO-gesättigtem Serum zu CO-freier Blutlösung gewählt wurde, umso geringer fielen die gemessenen Extinktionsquotienten für die Blutlösung aus. Damit schien an der Löslichkeit des Kohlenmonoxyds im Serum unter diesen Bedingungen kein Zweifel mehr zu bestehen.

Nach dieser Erfahrung wurde für die Aufstellung der CO-Hb-Eichkurve aus Mäuseblut in eine Blutlösung von 50 ml Leuchtgas zwei Stunden lang eingeleitet, wobei nun aber das Zuleitungsrohr etwa einen halben Zentimeter oberhalb des Flüssigkeitsspiegels stand.

Das Photometer wurde jeweils 15 Minuten vor Beginn jeder Meßreihe eingeschaltet, um durch das sog. "Einbrennen" Meßfehler weitgehend zu vermeiden.

Die Kuvetten-Schichtdicke betrug 10 mm.

Als Leerwert diente destilliertes Wasser.

Der Wert für den Extinktionsquotienten für CO-freies Blut betrug, dem unter Verwendung von reinem CO-Gas gewonnenen Wert genau entsprechend, konstant 0,895. Auch der Extinktionsquotient für Leuchtgas-gesättigtes Blut wies wiederum den Wert 1,324 auf. Für die Aufstellung weiterer Punkte der Eichkurve wurde dann die Mischung von CO-haltiger Blutlösung zu CO-freier Lösung wie folgt vorgenommen.

Für den 10% Wert wurden 1 ml CO-haltige Blutlösung mit 9 ml CO-freier Lösung gemischt, für den 20% Wert 2 ml + 8 ml, 30% = 3 ml + 7 ml; 40% = 4 ml + 6 ml; 50% 5 ml + 5 ml; 60% 6 ml + 4 ml; 75% = 7,5 ml + 2,5 ml; 80% = 8 ml + 2 ml, wobei die erste Zahl immer die ml CO-haltige Lösung, der zweite Wert immer die ml CO-freie Blutlösung angibt. Die jeweiligen Extinktionswerte wurden durch dreimaliges Nachmessen ermittelt und sodann der Quotient aus den einzelnen Meßwerten gebildet.

Die so errechneten Werte entsprechen bei der graphischen Auswertung annähernd einer Geraden und sind aus der Tabelle III ersichtlich.

Tabelle III

CO-Hb-Sättigung in %	Extinktions-quotient	Mischungsverh. v. CO-haltiger zu CO-freier Blutlösung in ml
0	0,895	-
10	0,927	1+9
20	0,963	2+8
30	1,021	3+7
40	1,044	4+6
50	1,127	5+5
60	1,161	6+4
75	1,218	7,5+2,5
80	1,223	8+2
100	1,324	-

Beim Vergleich dieser Extinktionsquotienten mit den für menschliches Kohlenoxyd-Hämoglobin gefundenen Werten ergaben sich praktisch keine Unterschiede.

Tierversuche

Bestimmung des CO-Hb-Gehaltes bei tödlicher Kohlenmonoxyd-Vergiftung an Mäusen

Für die folgenden Untersuchungen diente eine Apparatur, die es ermöglichte, mit einer Mischung aus reinem Kohlenmonoxyd und Luft fortlaufend den Versuchsbehälter zu durchströmen, um bei den Tierversuchen einen akuten Sauerstoffmangel als Todesursache auszuschließen.

Apparatur: Reines Kohlenmonoxyd wurde, wie schon bei der Eichkurve beschrieben, aus Ameisensäure und Schwefelsäure dargestellt und über eine mit Natronlauge gefüllte Waschflasche in eine 10 l fassende Flasche als Vorratsgefäß geleitet. Das Zuleitungsrohr für Kohlenmonoxyd ragte bis etwa 2 cm oberhalb des Bodens in das Vorratsgefäß, um auf diese Weise eine Verdrängung der vorhandenen Luft zu erzielen. Der Ausführungsschlauch gabelte sich kurz vor der Einmündung in den Versuchsbehälter in zwei Schenkel, deren einer in den Behälter mündete, der andere an ihm vorbei ins Freie führte. Bei der Füllung des Vorratsgefäßes mit Kohlenmonoxyd wurde nun der in den Versuchsraum führende Schlauch abgeklemmt und somit die ausgepreßte Luft am Versuchsbehälter vorbeigeleitet. Beim Versuchsbeginn wurde dieser Schenkel abgeklemmt, so daß die Mischung aus CO und Luft nur in den Versuchsbehälter strömte. Das ebenfalls 10 l fassende Gefäß für Luft wurde durch den im Raum herrschenden Atmosphärendruck gefüllt. Die Mischung beider Gase wurde dadurch erreicht, daß aus einem erhöht stehenden 16 l Gefäß Wasser nach dem sog. Heber-Prinzip in die beiden Gasgefäße eingeleitet wurde. Die Ausführungsschläuche beider Behälter vereinigten sich in einem etwa 15 cm langen, 1 cm im Durchmesser ausmachenden Schlauch, der von oben her in den Versuchsbehälter einmündete.

Die Regulierung des Wasserzuflusses in die beiden Gasbehälter wurde durch Abklemmung der Wasserschläuche mittels einer verstellbaren Schraubenklemme erreicht. Bei vollständiger Öffnung der Klemmen betrug die Füllungszeit der Behälter 7 Minuten, bei weitgehender Drosselung, so daß nur ein feiner Wasserstrahl ausfließen konnte, dagegen maximal 50 Minuten.

Als Versuchsbehälter diente ein Exsikkator aus Glas von 4,5 l Volumen.

Die Breite des Exsikkators betrug 21 cm, die Höhe 20 cm.

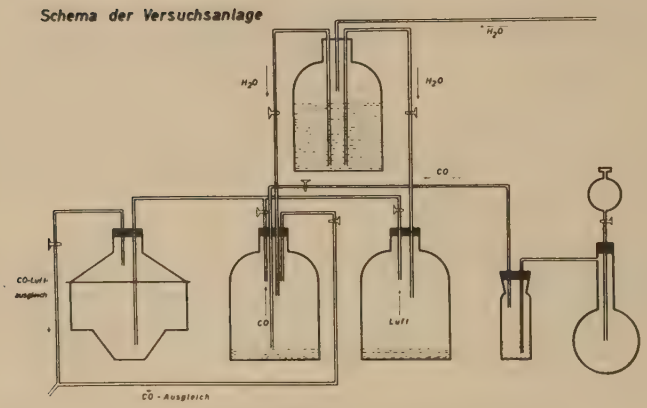
Das Zuleitungsrohr, durch das das CO-Luftgemisch einströmte, ragte bis etwa 5 cm oberhalb des Bodens in das Gefäß hinein, so daß die vorhandene Luft langsam durch das CO-Luftgemisch ausgetrieben werden konnte. Der Stopfen des Gefäßes wies zwei Durchbohrungen auf, durch die eine führte das Zuleitungsglasstück hinein- aus der anderen Durchbohrung führte ein Glasstück mit Schlauchverlängerung hinaus, so daß

innerhalb des Versuchsbehälters in keiner Phase des Versuches es zu Überdruckerscheinungen kommen konnte. In etwa 8 cm Höhe befand sich ein zirkulär verlaufender Glasvorsprung, auf dem eine mit zahlreichen Löchern versehene Glasplatte aufgesetzt werden konnte. Die Tiere wurden auf diese Glasplatte gesetzt und konnten durch die Glaswand des Behälters von allen Richtungen aus gut beobachtet werden. Nach jedem Versuch wurde der Exsikkator frisch belüftet, so daß die Tiere zu Beginn jedes Versuches sich in einer reinen Luft-Atmosphäre befanden. Bei den folgenden Versuchsreihen wurde das Verhältnis von ausgepreßtem CO-Gas zu Luft in etwa konstant gehalten, so daß auf ungefähr einen Liter CO-Gas 10 l Luft kamen.

Im folgenden wird das Schema der Versuchsanlage anhand einer Abbildung kurz erläutert.

Die genaue Beschreibung der Apparatur mit den Maßen der Versuchsbehälter und die Art der Entwicklung des Kohlenmonoxyds befindet sich auf Seite 21 unter "Apparatur".

Schema der Versuchsanlage



Bestimmung der CO-Hb-Konzentration bei tödlicher Vergiftung

Tiermaterial: Es wurden 40 Tiere beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 22 g - 42 g (Durchschnittsgewicht 32 g) verwandt.

Die Tiere wurden mit Brot und Körnerfutter ernährt. 16 Stunden vor Versuchsbeginn wurde das Futter entzogen, während die Wasseraufnahme nicht beschränkt wurde.

Tiere im Versuch: Es wurden jeweils drei oder vier Tiere in einem Versuch zusammen vergiftet. Die durchschnittliche Versuchsdauer betrug 13 Minuten.

Das erste Zeichen einer beginnenden Vergiftung war bei allen Tieren ein unruhiges Umherlaufen. Die Unruhe steigerte sich in etwa 40% der Fälle zu wildem Umherrasen und plötzlichem Zusammenbrechen der Tiere. Der Tod trat dann unmittelbar anschließend unter einem allgemeinen Streckkrampf und Kot- und Urinabgang ein. Diese Tiere zeigten bei der Untersuchung des Blutes verhältnismäßig niedrigere CO-Hb-Werte als die Tiere, die sich bis zum Eintritt der dem Tod in fast allen Fällen vorangehenden Krämpfe ruhig verhielten.

Stärkere Vergiftungserscheinungen zeigten sich in auffallend tiefer Atmung und starkem Herzjagen. In diesem Stadium lagen die Tiere entweder auf dem Rücken oder auf der Seite. Je nach dem CO-Gehalt des Luftstroms konnte dieser Zustand maximal in 2 Fällen bis zu 60 Minuten ausgedehnt werden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich jedoch nur um einen Zeitraum von 2-4 Minuten, in dem tiefe Atmung mit starker Tachycardie zu beobachten war. Bei etwa 20% der Tiere war in diesem Stadium ein feines Zittern der Extremitäten zu bemerken, das etwa 1-2 Minuten vor Eintritt des Todes in tonisch-klonische Krämpfe der gesamten Muskulatur überging. Bei etwa 75% der Tiere kam es ebenfalls etwa 1-2 Minuten vor dem Tod zu tonischen Krämpfen, die in einem generalisierten Streckkrampf endeten. Zu Beginn der Krämpfe setzte fast immer Schnappatmung ein, wobei die Pausen zwischen den einzelnen Atemzügen bis zu 20 Sekunden andauerten und der Rhythmus der Atmung sehr unregelmäßig wurde. Spätestens 1-2 Minuten nach Beginn der Schnappatmung trat der Tod unter Kot- und Urinabgang ein. Bei 5% der Tiere fehlten die Krampferscheinungen sowie Kot- und Urinabgang. Die Schwere der Intoxikation zeigte sich hier nur in einem Flacherwerden der Atmung sowie einer zunehmenden Unregelmäßigkeit von Herzschlag und Atmung. Kurz vor dem Tod betrug die Zeit zwischen zwei Atemzügen bis zu 22 Sekunden.

Allgemein konnten als sichere Zeichen für den in kürzester Zeit eintretenden Tod gewertet werden: Der Beginn der Krämpfe, die sich bis zum Tetanus steigerten und die Schnappatmung, die in 30% der Fälle in einem Aufbäumen der Tiere bei den letzten zwei extrem tiefen Atemzügen ihr Ende fand.

Unmittelbar nach Todeseintritt wurde die Brusthöhle eröffnet und jeweils 0,1 ml Blut mittels Pipette aus dem Herzen entnommen, mit

8 ml Sodalösung in 25 ml Erlenmeyerkölbchen gemischt und dann mit einem Korkstopfen luftdicht verschlossen. Die Bestimmung der Extinktionswerte erfolgte spätestens nach 10 Minuten.

Die Auswertung der 40 Werte in dieser Versuchsreihe ergab einen Durchschnittswert von 68 ± 6% CO-Hb für die tödlich wirkende Kohlenmonoxyd-Vergiftung.

Wie bei der Aufstellung der Eichkurve wurden die Extinktionswerte jeder Blutlösung dreifach photometrisch bestimmt, und nachdem der Durchschnittswert errechnet war, aus der Eichkurve der absolute CO-Gehalt abgelesen. Für die Gesamtberechnung wurde der Durchschnitt aus den 40 Einzelwerten und die mittlere quadratische Abweichung nach der Formel

$$= \frac{\pm(M-x_1)^2 + (M-x_2)^2 \ldots + (M-x_n)^2}{n-1}$$

berechnet.

Die Einzelwerte dieser Versuchsreihe werden aus Tabelle IV ersichtlich.

Tabelle IV

Versuchs-No.	Gew. in g	Vers. D. in Min.	CO-Hb i. %	lfd. No.
35	30	45	66	1
36	20	6	68	2
37	27	28	65	3
31	35	32	64	4
24	40	10	75	5
74	22	70	70	6
75	25	63	77	7
119	27	6	64	8
120	30	6	74	9
121	26	8	66	10
122	28	8	72	11
123	30	8	68	12
124	30	6	60	13
125	32	8	62	14
126	27	8	66	15
127	27	10	78	16
128	32	8	76	17
129	35	4	60	18
130	42	6	68	19
131	42	4	66	20
132	38	6	69	21
133	35	8	66	22
134	38	6	72	23
135	42	6	76	24
136	32	8	64	25
137	34	8	66	26
138	36	8	66	27
139	32	13	63	28
140	30	13	70	29
141	38	12	76	30
142	42	8	80	31
143	36	6	55	32
144	35	8	62	33
145	37	10	58	34
146	27	8	68	35
147	30	11	65	36
148	26	7	58	37
149	40	10	67	38
150	36	10	60	39
151	32	9	81	40
	D = 32	13	68 = ±6	

Kombinierte Kohlenmonoxyd-Alkohol-Vergiftung

Nach diesen Voruntersuchungen war nun die Frage zu prüfen, ob unter gleichzeitiger Einwirkung von Alkohol und Kohlenmonoxyd ein Absinken der CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen auftreten würde. Bei diesen Untersuchungen wurde die Alkoholzufuhr im Bereich des Streumaßes konstant gehalten.

Zu diesem Zweck wurden 40 weißen Mäusen mit einem Durchschnittsgewicht von 22 g und Gewichten zwischen 15 und 36 g durchschnittlich etwa 8000 mg/kg Alkohol mit der Schlundsonde gegeben. Bei dieser Dosierung betrug nach der Voruntersuchung die Überlebenszeit mindestens eine Stunde; die Alkoholzubereitung erfolgte wie auf Seite 11 beschrieben.

Tiere im Versuch: Für jeden Versuch wurden entweder 4 oder 5 Tiere verwendet. Nachdem die Tiere die durchschnittliche Dosis von etwa 8000 mg/kg mit der Schlundsonde erhalten hatten, wurde jeweils eine halbe Stunde bis zum Beginn des CO-Versuches gewartet, um die volle Beeinflussung durch den Alkohol abzuwarten. Bei etwa 70% der Tiere trat in dieser Zeit ein völliger Reflexverlust auf, und es zeigte sich wiederum eine starke Tachycardie mit heftiger Atmung gekoppelt. Wegen der Kürze der Zeit traten die Erscheinungen, wie Verlangsamung des Herzschlages und allmähliche Unregelmäßigkeit der Atmung hier nicht auf. Es erfolgte auch innerhalb dieser 30 Minuten kein Exitus unter den Tieren.

Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Tiere in den schon bei der CO-Vergiftung beschriebenen Versuchsbehälter gesetzt und dem CO-Luftgemisch ausgesetzt. Während die etwa 70% reflexlosen Tiere still auf der Seite lagen, bewegten sich die übrigen Tiere mehr oder weniger schnell im Behälter und es trat nur bei diesen Tieren in fast allen Fällen die schon beschriebene Unruhe mit schließlichem Umherrasen und Zusammenbrechen auf. Auch hier zeigte sich dann bei dem Vergleich der CO-Hb-Werte mit denen der ohne größere Bewegung gestorbenen Tiere eine Herabsetzung der Werte.

Kurz vor Eintritt des Todes traten bei 85% aller Tiere mehr oder weniger stark ausgeprägte Krämpfe auf, wobei aber hier das Bild der klonischen Krämpfe völlig fehlte. Die Atmung und der Herzschlag dieser Tiere verlangsamte sich etwa 1-2 Minuten vor Eintritt der Krämpfe und wurde stark unregelmäßig. Die Krampfphase dauerte im Durchschnitt etwa 30 Sekunden und endete mit 2-3 ruckartigen Atemzügen, wobei der Rachen der Tiere weit aufgerissen wurde. In den übrigen 15% der Beobachtungen trat der Tod durch Atemstillstand ohne Begleitkrämpfe auf. Einzelne Tiere zeigten eine nur leicht sichtbare Streckung des Körpers etwa 10 Sekunden vor dem Tode. Atmung und Herzschlag waren zu diesem Zeitpunkt schon nur noch schwach wahrnehmbar und arrhythmisch. Die durchschnittliche Versuchsdauer in CO-Luftatmosphäre betrug 10 Minuten. In allen 40 beobachteten Fällen traten kurz vor dem Tod Kot- und Urinabgang auf.

Unmittelbar nach Todeseintritt wurde die Brusthöhle der Tiere eröffnet und jeweils 0,1 ml Blut aus dem Herzen entnommen. Die Zeit bis zur photometrischen Bestimmung der CO-Hb-Konzentrationen betrug nicht mehr als 15 Minuten. Bis dahin waren die jeweils 8,1 ml Blutlösung enthaltenden 25 ml Erlenmeyerkölbchen mit Korkstopfen luftdicht verschlossen.

Für die Auswertung dieser Meßreihe wurden neben Gewicht und Überlebenszeit die Alkoholvolumina in mg/kg Körpergewicht umgerechnet und die mittlere quadratische Abweichung für die Alkoholmenge sowie die CO-Hb-Konzentration bestimmt. Es zeigte sich bei der Auswertung der 40 Versuche ein Absinken des als tödlich wirkende CO-Hb-Konzentration bestimmten Wertes von 68% ± 6% auf 52% ± 4% CO-Hb.

Tabelle V

Lfd. No.	Vers. No.	Alkohol-Dosis in ml	Körper-Gew. in g	Alkohol. dosis in mg/kg	CO-Hb in %	Vers.-dauer i. Min.
1	79	0,6	27	8436	51	20
2	80	0,8	36	8451	52	20
3	97	0,7	30	8858	54	15
4	100	0,4	22	6901	54	20
5	102	0,5	24	7923	52	10
6	113	0,4	22	6910	43	12
7	114	0,6	28	8140	52	6
8	115	0,7	30	8858	51	7
9	116	0,5	26	7296	46	8
10	117	0,5	26	7296	50	8
11	118	0,4	25	6080	51	8
12	152	0,4	16	9500	47	12
13	153	0,45	20	8550	61	13
14	154	0,45	20	8550	48	11
15	155	0,45	20	8550	47	12
16	156	0,45	20	8550	52	9
17	157	0,6	27	8436	46	8
18	159	0,55	24	8715	50	16
19	160	0,6	27	8436	59	9
20	161	0,5	26	7296	54	17
21	162	0,5	23	8265	47	6
22	163	0,5	23	8265	50	10
23	164	0,35	18	7382	56	16
24	165	0,6	28	8140	52	12
25	166	0,35	18	7382	52	4
26	167	0,5	24	7923	58	6
27	168	0,25	15	6327	56	4
28	169	0,3	17	6703	52	6
29	170	0,35	18	7382	56	8
30	171	0,3	17	6703	55	8
31	172	0,3	17	6703	52	9
32	173	0,6	27	8436	50	10
33	174	0,3	17	6703	52	12
34	175	0,35	18	7382	61	17
35	176	0,4	18	8436	50	7
36	177	0,3	16	7125	54	6
37	178	0,4	18	8436	46	7
38	179	0,25	15	6327	52	8
39	180	0,25	15	6327	51	5
40	181	0,3	16	7125	54	9
		D = 0,5	22	7730 ± 878	52 ± 4	10

Da sich unter dem Tiermaterial dieser Versuchsreihe eine Anzahl junger Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 18 g gegenüber älteren schwereren Tieren mit einem Durchschnittsgewicht von 26 g befanden, sollte in einer Gegenüberstellung dieser beiden Tiergruppen die Frage geprüft werden, ob ein statistisch sicherer Unterschied in der Widerstandskraft gegenüber Kohlenmonoxyd und Alkohol feststellbar wäre. Der Anlaß hierzu waren die Angaben von Strassmann (37), der an jungen Mäusen eine geringere Resistenz gegenüber CO-Vergiftungen als bei älteren Mäusen beobachtete.

Es wurden die 18 Tiere mit einem Alter über 8 Wochen und Gewichten zwischen 23 g und 36 g. in folgender Tabelle zusammengestellt und die mittlere quadratische Abweichung für den Durchschnittswert von 51% CO-Hb berechnet.

Tabelle VI

Versuchs-No.	Gewicht in g	CO-Hb in %	Überlebenszeit i. Min.	Alter in Wochen
79	27	51	20	14
80	36	52	20	16
97	30	54	15	16
102	24	52	10	10
114	28	52	6	14
115	30	51	7	16
116	26	46	8	14
117	26	50	8	14
118	25	51	8	14
157	27	46	8	14
159	24	50	16	12
160	27	59	8	14
161	26	54	17	14
162	23	47	6	10
163	23	50	10	10
165	28	52	12	14
167	24	58	6	10
173	27	50	10	14
	M. = 26	51 % ± 4	11	15

Die Auswertung der Tabelle ergab bei einem Durchschnittsgewicht von 26 g bei durchschnittlich etwa 15 Wochen alten Tieren einen mittleren Wert für die tödliche CO-Hb-Konzentration in Kombination mit konstant gehaltenen Alkoholdosen von 51% ± 4%.

Diesem Ergebnis wurde nun die Zusammenstellung von 22 Tieren gegenübergestellt, die bei sonst gleichen Bedingungen nur Gewichte zwischen 15 g und 22 g bei einem Durchschnittsgewicht von 18 g aufwiesen.

Es wurde neben dem Durchschnittswert für die tödliche CO-Hb-Kon-

zentration und der mittleren quadratischen Abweichung das Alter der Tiere mit durchschnittlich 5 Wochen bestimmt.

Tabelle VII

Versuchs-No.	Gewicht in g.	CO-Hb in %	Überlebens-zeit i. Min.	Alter in Wochen
100	22	54	20	7
113	22	43	12	7
152	16	47	12	4
153	20	61	13	6
154	20	48	11	6
155	20	47	12	6
156	20	52	9	6
164	18	56	16	5
166	18	52	4	5
168	15	56	4	4
169	17	52	6	4
170	18	56	8	4
171	17	55	8	5
172	17	52	9	5
174	17	52	12	5
175	18	61	17	5
176	18	50	7	5
177	16	54	6	4
178	18	46	7	5
179	15	52	8	4
180	15	51	5	4
181	16	54	9	4
	M. = 18	52 ± 4	10	5

Die Auswertung der Tabelle ergab für diese Tiere einen Wert von 52% ± 4% für die mittlere tödliche CO-Hb-Konzentration in Kombination mit im Vereich des Streumaßes konstant gehaltenen Alkoholwerten, so daß bei diesen Versuchen sich kein Unterschied in bezug auf die den Tod unter diesen Bedingungen verursachenden CO-Hb-Konzentrationen feststellen ließ.

In einer weiteren Versuchsreihe sollte das Verhalten der CO-Hb-Werte tödlicher Vergiftungen bei Gabe niedrigerer Alkoholdosen untersucht werden. Wie schon bei den ersten kombinierten Vergiftungen wurde auch hier die Alkoholdosis im Bereich des Streumaßes konstant gehalten.

In dieser Reihe wurden 41 weiße Mäuse beiderlei Geschlechts mit Gewichten zwischen 16 g und 32 g bei einem Durchschnittsgewicht von 23 g verwendet.

Die Alkoholzubereitung erfolgte wie schon auf Seite 11 beschrieben. Die Tiere erhielten Alkoholmengen zwischen 3600 und 4000 mg/kg entsprechend etwa einer halben DL_{50} mit der Schlundsonde.

Tiere im Versuch: Nach Alkoholgabe wurde eine halbe Stunde gewartet, um den Eintritt der Alkoholwirkung zu gewährleisten. Es zeigte sich in dieser Zeit bei keinem der Tiere ein völliger Reflexverlust, wohl aber in 60% der Fälle starke Beeinträchtigung der Gleichgewichtsfunktion und Erhöhung und Verstärkung der Atmung sowie des Herzschlages. Bei dem Versuch, diese Tiere auf den Rücken zu drehen, nahmen etwa 50% der Tiere die Bauchlage wieder ein, die übrigen dagegen blieben auf dem Rücken liegen, zeigten aber alle noch den Corneal- Reflex. Es trat bis zu Beginn der CO-Vergiftungsphase kein Exitus unter den 41 Tieren ein.

Der Ablauf der Kohlenmonoxyd-Vergiftung ähnelte dem bei der reinen CO-Vergiftung beschriebenen weitgehend. Durch die in einigen Fällen stark sichtbare Alkoholbeeinflussung fehlte aber bei diesen Tiere die starke Unruhe, sowie das Aufbäumen im Todeskampf. Die Tiere lagen still auf der Seite und zeigten als sichtbare Vergiftungssymptome eine fortschreitende Verlangsamung der Atmung sowie Arrhythmie des zu Anfang noch gut sichtbaren Herzschlages. Kurz vor dem Tod waren Herzschlag und Atmung kaum noch sichtbar und sehr unregelmäßig.

Die 40% der Tiere mit relativ geringer Alkoholbeeinflussung zeigten in etwa 60% der Fälle die schon beschriebenen Streckkrämpfe, die sich bis zum allgemeinen Tetanus steigerten. Bei den restlichen Tieren zeigte sich ein nur geringgradiges Zittern, das etwa 30 Sekunden vor dem Tode etwas stärker wurde und von Schnappatmung begleitet war.

Kot- und Urinabgang kurz vor dem Tode zeigten alle 41 Tiere. Die durchschnittliche Versuchsdauer in CO-Luftatmosphäre betrug 6 Minuten.

Unmittelbar nach Todeseintritt wurde die Brusthöhle eröffnet und jeweils 0,1 ml Blut aus dem Herzen entnommen und mit 8 ml Sodalösung in 25 ml Erlenmeyerkölbchen gemischt. Die Zeit bis zur photometrischen Bestimmung betrug nicht mehr als 15 Minuten.

Wie bei der Aufstellung der Eichkurve wurde der Extinktionsquotient durch dreimaliges Nachmessen der einzelnen Extinktionswerte bestimmt und der absolute CO-Gehalt an der Eichkurve abgelesen. Für die Gesamtberechnung wurde der Durchschnitt aus den 41 Einzelwerten und die mittlere quadratische Abweichung ermittelt.

Die Auswertung der Tabelle ergab einen mittleren Wert für die tödliche CO-Hb-Konzentration von 56% ± 4% bei Alkoholdosen durchschnittlich 3986 ± 302 mg/kg.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle VIII ersichtlich.

Tabelle VIII

Lfd. No.	Vers. No.	Alkohol-Dosis in ml	Körper-Gew. in g	Alkohol-dosis in mg/kg	CO-Hb in %	Über-lebens-zeit i. Min.
1	182	0,2	17	4469	57	13
2	183	0,2	18	4218	64	14
3	184	0,2	18	4218	45	9
4	185	0,2	16	4750	54	12
5	187	0,15	16	3563	54	8
6	188	0,2	17	4469	52	8
7	189	0,15	16	3563	56	5
8	190	0,2	17	4469	55	5
9	234	0,25	24	3962	58	10
10	235	0,3	28	4070	50	6
11	236	0,3	28	4070	52	4
12	237	0,3	28	4070	54	6
13	238	0,35	32	4163	56	4
14	239	0,2	20	3800	50	3
15	240	0,3	28	4070	56	4
16	241	0,25	24	3962	58	5
17	242	0,35	32	4163	56	6
18	243	0,35	30	4429	63	6
19	244	0,25	24	3962	61	5
20	245	0,25	24	3962	63	7
21	246	0,25	26	3648	56	6
22	247	0,2	22	3450	62	6
23	248	0,25	26	3648	57	8
24	249	0,25	24	3962	58	8
25	250	0,2	20	3800	54	6
26	251	0,35	30	4429	57	7
27	252	0,4	36	4226	53	7
28	253	0,3	28	4070	54	4
29	254	0,3	28	4070	58	4
30	255	0,2	20	3800	56	5
31	256	0,35	32	4163	57	6
32	257	0,25	26	3648	52	4
33	258	0,25	26	3648	62	5
34	259	0,25	24	3962	49	6
35	260	0,3	28	4070	62	5
36	261	0,2	20	3800	53	3
37	262	0,2	20	3800	66	4
38	263	0,2	22	3450	52	4
39	264	0,2	20	3800	57	5
40	265	0,2	20	3800	55	4
41	266	0,2	20	3800	53	4
		D = 0,25	23	3986 ± 302	56 ± 4	6

In der letzten Versuchsreihe wurden nun die Alkoholdosen noch weiter herabgesetzt, um zu prüfen, ob die tödlichen CO-Hb-Konzentrationen sich auch in diesem Falle im Sinne eines Absinkens der Werte veränderten. Es wurden hierfür wiederum 41 weiße Mäuse beiderlei Geschlechts mit Gewichten zwischen 24 g und 39 g, bei einem Durchschnittsgewicht von 30 g verwandt. Alkoholzubereitung wie bei den vorigen Versuchsreihen beschrieben und mit der Schlundsonde gegeben.

Die Alkoholdosen lagen zwischen 0,15 und 0,35 ml einer 48 Vol.% Lösung entsprechend Gewichtsmengen zwischen 2280 bis 2405 mg/kg; sie lagen somit etwa im Bereich einer 1/3 DL-Alkohol.

Nach Alkoholgabe wurde eine halbe Stunde gewartet, um die Alkoholwirkung zur Entfaltung kommen zu lassen. Die Tiere zeigten in diesem Zeitraum nur eine geringgradige Beeinträchtigung der Gleichgewichtsregulationen beim Laufen und wiesen keinen Reflexverlust auf. Atmung und Herzschlag zeigten aber in allen Fällen eine deutliche Verstärkung und Erhöhung der Frequenz. In den 30 Minuten trat kein Exitus unter den Tieren auf.

Während der CO-Vergiftungsphase war bei allen Tieren im Anfangsstadium eine deutliche Unruhe zu bemerken, die sich in etwa 50% bis zu wildem Umherrasen steigerte. Diese Tiere starben in der Regel 1-2 Minuten früher als diejenigen, die sich ruhig verhielten und als sichtbare Vergiftungserscheinungen plötzlich auf die Seite fielen und heftig und krampfartig atmeten. Bei länger andauernder Vergiftung wurde die Atmung langsamer, unregelmäßig und schließlich kaum noch sichtbar.

Streckkrämpfe traten bei etwa 60% aller Tiere kurz vor dem Tode auf, wo hingegen tonisch-klonische Krämpfe nur bei zwei Tieren beobachtet wurden. Die Krämpfe wurden in etwa 50% von Schnappatmung begleitet, die ungefähr 20 Sekunden vor dem Tod eintrat. Hierbei kam es bei einzelnen Tieren zu einem starken Aufbäumen des Körpers.

Kot- und Urinabgang zeigte sich ebenfalls bei allen Tieren.

Die durchschnittliche Versuchsdauer in CO-Luftatmosphäre betrug 6 Minuten.

Unmittelbar nach Todeseintritt wurde die Brusthöhle eröffnet und jeweils 0,1 ml Blut aus dem Herzen entnommen und mit jeweils 0,8 ml Sodalösung in 25ml Erlenmeyerkölbchen gemischt und mit einem Korkstopfen luftdicht verschlossen.

Die Zeit bis zur photometrischen Bestimmung betrug nicht mehr als 15 Minuten.

Neben der Bestimmung der durchschnittlichen Alkoholmengen in mg/kg Körpergewicht wurde für die Gesamtberechnung der Durchschnitt für die CO-Hb-Konzentration aus den 41 Einzelwerten und die mittlere quadratische Abweichung sowohl für die Alkoholmengen als auch für die CO-Hb-Konzentration ermittelt.

Die Auswertung der Tabelle ergab einen durchschnittlichen Wert für die tödliche CO-Hb-Konzentration von 59 ± 4% in Kombination mit durchschnittlichen Alkoholmengen von 2775 ± 345 mg/kg Körpergewicht.

Die Einzelwerte dieser Versuchsreihe sind aus Tabelle IX ersichtlich.

Tabelle IX

Lfd. No.	Vers. No.	Alkohol-Dosis in ml	Körper-Gew. in g	Alkohol-dosis in mg/kg	Überle-bensz. i. Min.	CO-Hb in %
1	191	0,35	39	3405	12	47
2	192	0,2	34	2234	11	57
3	193	0,25	32	2964	12	62
4	194	0,2	34	2234	11	56
5	195	0,3	34	3352	4	70
6	196	0,3	34	3352	4	63
7	197	0,3	34	3352	4	61
8	198	0,2	34	2234	3	54
9	199	0,25	32	2964	6	60
10	201	0,2	27	2812	5	57
11	202	0,3	36	3169	7	56
12	203	0,25	32	2964	12	62
13	204	0,3	39	2918	11	55
14	205	0,2	34	2234	10	58
15	206	0,25	32	2964	12	58
16	207	0,2	34	2234	10	56
17	208	0,25	35	2717	6	68
18	209	0,3	39	2918	6	61
19	210	0,35	43	3099	7	58
20	211	0,25	35	2717	10	53
21	212	0,25	30	3164	5	61
22	213	0,2	28	2713	7	54
23	214	0,2	28	2713	3	60
24	215	0,2	26	2918	4	65
25	216	0,2	24	2169	6	60
26	218	0,2	26	2918	5	66
27	219	0,2	28	2713	3	58
28	220	0,2	28	2713	3	58
29	221	0,2	26	2918	3	55
30	222	0,15	25	2280	4	58
31	223	0,2	27	2812	4	61
32	224	0,15	25	2280	4	61
33	225	0,15	24	2377	4	57
34	226	0,15	24	2377	5	58
35	227	0,2	28	2713	6	66
36	228	0,15	25	2280	6	56
37	229	0,2	28	2713	6	61
38	230	0,2	27	2812	6	57
39	231	0,2	27	2812	5	63
40	232	0,2	27	2812	6	64
41	233	0,2	28	2713	8	66
		D = 0,25	30	2775 ± 345	6	59 ± 4

Alkohol, Kohlenmonoxyd- und kombinierte Alkohol-Kohlenmonoxyd-vergiftungen beim Menschen

Unter den 1368 Sektionen des Institutes für Gerichtliche und Soziale Medizin der Freien Universität Berlin fanden sich in der Zeit vom 1.1.1956 bis zum 15.5.1960 66 Fälle, bei denen eine CO-Vergiftung, und 24 Fälle, bei denen letztlich ein Alkoholvergiftung unter Berücksichtigung aller Umstände des Falles als Todesursache angenommen wurde. Bei 17 der 66 CO-Vergiftungen lag gleichzeitig ein dem Tod vorangegangener Alkoholgenuß mit Blutalkohol und Harnalkoholwerten über 0,1‰ vor.

Die Zusammenstellung der Fälle ab 0,1‰ erfolgte deshalb, weil dieser Wert die untere Fehlergrenze darstellt.

Mit einer postmortalen Neubildung von Alkohol war nicht zu rechnen, da die Leichen bis zur Obduktion in Kühlzellen gelagert wurden. Das durchschnittliche Leichenalter betrug 66 Stunden.

Nach Auswahl aller Vergiftungsfälle, die bei einem CO-Hb-Gehalt des Blutes unter 60% weder stärkere organische Veränderungen noch zusätzliche Vergiftungen aufwiesen, und aller Fälle, die oberhalb 60% CO-Hb ohne Rücksicht auf organische Veränderungen frei von zusätzlichen Vergiftungen waren, blieben für die Berechnung der tödlichen CO-Hb-Konzentration 29 Fälle übrig.

Hieraus ergab sich ein Durchschnitt von 65,7% ± 6,7%, bei einem Durchschnittsalter von 39 ± 23 Jahren.

Einzelwerte sind aus Tabelle X ersichtlich.

Die Bestimmung der CO-Hb-Konzentrationen erfolgte in allen Fällen nach der modifizierten Heilmeyer-Methode und bei einigen Fällen aus dem Jahre 1956 zusätzlich noch nach dem Verfahren von Wolf.

Bei Durchsicht der Sektionsprotokolle fielen unter den Kohlenmonoxyd-Vergiftungen größere Unterschiede im Gehalt an Kohlenmonoxyd-Hämoglobin auf. Aufgeschlüsselt nach CO-Hb-Konzentrationen unter 50% waren es 16 Fälle, zwischen 50% und 60% CO-Hb insgesamt 22, und von 60% an aufwärts 28 Fälle.

Bei den Vergiftungen unter 50% CO-Hb wiesen 9 Fälle zusätzlich Blutalkoholwerte über 0,1‰ auf. Vier dieser Vergiftungen mit Blutalkoholkonzentrationen um 2,5‰ und Harnalkoholwerten bei durchschnittlich 3,5‰ liegend, werden gesondert beschrieben.

In einem Fall lag neben der CO-Vergiftung eine stärkere Beeinflussung des Organismus durch Barbiturate vor, in einem anderen waren ausgedehnte Verbrennungen 3. Grades vorhanden. in einem dritten Fall der insgesamt 16 unter 50% CO-Hb liegenden Vergiftungen, mußte als zusätzliches Moment eine Hypoxie (Tod im Auto bei verschlossenen Türen und Fenstern bei laufendem Motor) angenommen werden.

Tabelle X

Lfd. No.	L-No.	Lebensalter in Jahren	Geschlecht	CO-Hb
1	27/56	10 Monate	w.	58%
2	39/56	20	m.	72%
3	45/56	55	w.	76%
4	115/56	69	m.	67%
5	166/56	56	m.	69,2%
6	176/56	16	w.	77,2%
7	266/56	48	m.	68,8%
8	288/56	18	m.	66,5%
9	1/57	82	w.	71,5%
10	2/57	49	m.	69,5%
11	321/57	10	m.	58,0%
12	127/57	44	w.	69,0%
13	281/57	28	m.	69,0%
14	292/57	53	w.	80,5%
15	23/58	34	w.	67,5%
16	58/58	80	w.	62,0%
17	69/58	45	w.	69%
18	177/58	50	m.	52,5%
19	245/58	47	m.	58,7%
20	258/58	75	w.	60,0%
21	267/58	58	m.	58,0%
22	32/59	15	w.	65,5%
23	129/59	21	w.	61,0%
24	194/59	39	w.	63,0%
25	10/60	49	w.	67,0%
26	62/60	4 1/2	m.	67,0%
27	63/60	2	m.	67,0%
28	79/60	26	w.	54,2%
29	85/60	27	w.	60,0%
		D = 38,6		65,7%

Die übrigen 9 Fälle, bei denen Alkohol-Konzentrationen im Blut und Harn nur geringgradig bzw. nicht vorhanden waren, zeigten alle pathologisch-anatomische Veränderungen vor allem am Atmungs-Kreislauf-System.

Es handelte sich hierbei ausnahmslos um mittel- bis hochgradig einengende Sklerosen der Coronarien bei allgemeiner hochgradiger Gefäßsklerose. Daneben kamen noch in 4 Fällen Lungenverwachsungen und Fibrosen der Lunge hinzu. Weiterhin fiel auf, daß es sich in allen Fällen um Personen höheren Alters, mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren handelte.

Bei der Frage nach den Ursachen, welche bereits bei CO-Konzentrationen, die bei den beschriebenen Fällen auffällig unter den durch-

schnittlichen, im Schrifttum als tödlich wirkend angegebenen CO-Hb-Werten lagen, kamen vor allem organische Kreislaufschäden bzw. Veränderungen des Respirations-Apparates in Betracht. Neben diesen durch den chronischen Sauerstoffmangel infolge verringerter Vitalkapazität hervorgerufenen Schäden kamen noch Zustände eines akuten Sauerstoffmangels der Gewebe in Frage.

Bei akutem Sauerstoffmangel des Gewebes infolge Blockierung des Hämoglobin-Eisens bei der CO-Vergiftung wäre es denkbar, daß sich bei schon vorhandener chronischer Hypoxie des Gewebes, die mit dem Leben gerade noch vereinbare Konzentration an Kohlenmonoxyd-Hämoglobin schon bei einem niedrigeren Wert erreicht wäre als bei einem gesunden, widerstandskräftigen Organismus.

Aus diesen Erwägungen heraus wurden für die Gesamtberechnung der mittleren tödlichen CO-Hb-Konzentration keiner der 16 Fälle mit Werten unter 50% CO-Hb verwertet, da in jedem Falle eine der erwähnten Möglichkeiten der zusätzlichen Beeinflussung in Betracht gezogen werden mußte. Die Bestimmung der CO-Hb-Konzentrationen erfolgte nach dem Heilmeyer-Verfahren.

Die 22 Vergiftungen mit CO-Hb-Werten zwischen 50% und 60% zeigten in 7 Fällen Alkohol-Konzentrationen im Blut von 0,1‰ aufwärts; 5 dieser Fälle mit Werten über 1,0‰ werden gesondert aufgeführt. Zwei weitere Vergiftungen waren mit Barbiturat-Vergiftungen kombiniert. Die übrigen Fälle zeigten in geringerem Maße schwerere pathologisch-anatomische Veränderungen an den inneren Organen, so daß aus dieser Gruppe für die Gesamtberechnung der mittleren tödlich wirkenden CO-Hb-Konzentration 6 Fälle verwertet werden konnten, bei denen der organische Befund nicht auffällig war.

Die folgenden 4 tödlichen CO-Vergiftungen zeigten bei der Überprüfung der Sektionsprotokolle keine wesentlichen krankhaften Veränderungen an den inneren Organen, wohl aber hohe Promillewerte (Bestimmung nach Widmark und ADH-Methode) in Blut und Harn.

L-No 192/57 H. Meliza, 40 Jahre, Hausfrau

In der Küche tot am Fußboden liegend aufgefunden. Die Gashähne waren sämtlich geöffnet und die Küche mit Gas gefüllt. Selbstmord.
Sektionsbefund: Blutüberfüllung der Lungen und Nieren. Eierstock-Op. li;

CO-Hb	45%	BAK 2,56‰ 2,71‰	HAK 3,45‰ 3,44‰

L-No 293/59 F. Paul, 47 Jahre, Klempner

Auf dem Rücken liegend in der Küche tot aufgefunden. Alle Gashähne geöffnet. Die Küche mit Gas gefüllt. Selbstmord wird für wahrscheinlich gehalten.

Sektionsbefund: Mäßige Links- und Rechts-Hypertrophie des Herzens. Mäßige Leber- und Milz-Stauung.

CO-Hb	48,5%	BAK	2,77 2,20	HAK	3,55 3,45

L-No 296/59 V. Kurt, 48 Jahre, Stukkateur

In der Küche tot auf der Fensterbank sitzend aufgefunden worden. Gasgeruch war noch mäßig wahrnehmbar. Undichtes Gasrohr. Der Tote war allgemein als starker Trinker bekannt. Fraglicher Selbstmord.
Sektionsbefund: Vereinzelte Bronchiektasen.

CO-Hb	45,2%	BAK	2,47 2,32	HAK	3,67 3,45

L-No 78/60 G. Bruno, 40 Jahre, kaufm. Angest.

In der Küche mit seiner Verlobten tot aufgefunden worden. Die Gashähne waren geöffnet, die Küche mit Gas gefüllt. Selbstmord.
Sektionsbefund: Starkes Hirn- und Lungenoedem, kirschrotes, flüssiges Blut. Starker Alkoholgeruch der inneren Organe.

CO-Hb	47,5%	BAK	1,53 1,68	HAK	3,33 2,92

Neben diesen 4 Fällen mit CO-Hb-Werten unter 50% wurden 5 weitere Fälle beobachtet, bei denen die CO-Hb-Werte zwischen 50% und 60% lagen, also ebenfalls noch unter der allgemein angegebenen Tödlichkeitsgrenze von ca. 60%. Es zeigte sich aber schon die Tatsache, daß die Blut-Alkohol-Werte nicht so hoch wie bei den vorher beschriebenen Vergiftungsfällen lagen. Die Durchsicht der Sektionsprotokolle ergab keine wesentlichen krankhaften Veränderungen an den inneren Organen.

L-No 41/57 V. Irmgard, 49 Jahre, ohne Beruf

In der Küche tot aufgefunden. Mäßiger Gasgeruch wahrnehmbar. Vorher soll die Verstorbene noch erhebliche Mengen Alkohol getrunken haben. Kein ausreichender Anhalt für Selbstmord.
Sektionsbefund: Starkes Hirn- und Lungenoedem.

CO-Hb	54%	BAK	1,50 1,69	HAK	leere Harnblase

L-No 22/58 M. Heinrich, 51 Jahre, Kfz.-Meister

In der Küche tot aufgefunden. Alle Gashähne geöffnet, auf dem Küchentisch stand eine angebrochene Schnapsflasche. Selbstmord.
Sektionsbefund: Hypertrophierende Lebercirrhose (4670 g), mäßige Rechtsdilatation des Herzens.

CO-Hb	54%	BAK	2,29 2,07	HAK	leere Harnblase

L-No 274/58 B. Elli, 45 Jahre, Hausfrau

Zusammen mit dem Ehemann auf einer Couch liegend aufgefunden worden. Das Zimmer war mit Gas gefüllt. Wiederbelebungsversuche nur bei dem Manne erfolgreich. Selbstmord.
Sektionsbefund: Vereinzelte ältere Verwachsungen der Pleuren beiderseits.

CO-Hb	57,5%	BAK	1,06 0,97	HAK	-

L-No 308/59 D. Bruno, 58 Jahre, Bauarbeiter

In der Küche auf der Couch liegend tot aufgefunden. Selbstmord.
Sektionsbefund: Mittelgradige Sklerose der Coronarien.

CO-Hb	56%	BAK	1,06 0,73	HAK	1,99 1,08

L-No 120/60 P. Horst, 29 Jahre, Schlosser

In der Küche sterbend aufgefunden. Die Gashähne waren geöffnet und Gasgeruch stark wahrnehmbar. Selbstmord.
Sektionsbefund: Mäßige Links- und Rechts-Hypertrophie des Herzens.

CO-Hb	53%	BAK	2,08 2,26	HAK	3,30 3,13

Die nun folgenden Beobachtungen betreffen 5 Vergiftungsfälle, die CO-Hb-Werte zwischen 69% und 79% und verschieden hohe Blut- und Harnalkoholwerte aufwiesen. Bei 3 Fällen lagen die Blutalkoholwerte nur zwischen 0,7 und 1‰, so daß hier wahrscheinlich keine ins Gewicht fallende Beeinflussung im Ablauf der CO-Vergiftung eingetreten war. Die beiden anderen Vergiftungsfälle zeigten dagegen 2,62 ‰ und 3,44 ‰ im Blut. Bemerkenswert war hier die Tatsache, daß die beiden Vergifteten als chronische Trinker bekannt waren. Die nun folgenden kurzen Auszüge aus den Sektionsprotokollen zeigen, daß nur bei einer Person mäßige pathologische Veränderungen am Herzen nachzuweisen waren.

L-No 146/56 Sch. Irma, 44 Jahre, Ehefrau

In der mit Gas gefüllten Wohnung tot aufgefunden. Fraglicher Unglücksfall.
Sektionsbefund: Die re. Lunge ist an einzelnen Stellen geringfügig im Bereich des Mittellappens mit der Brustwand verwachsen.

CO-Hb	69,4%	BAK	0,71 0,62	HAK	leere Harnblase

L-No 35/57 C. Lieselotte, 31 Jahre, Lackiererin

In der Küche bei geöffneten Gashähnen tot aufgefunden. Selbstmord wegen seelischer Depressionen. Chronische Trinkerin.
Sektionsbefund: Lungenoedem, kirschrotes flüssiges Blut.

CO-Hb	79%	BAK	2,62 2,39	HAK	3,27 3,21

L-No 103/57 P. Ernst, 47 Jahre, Autoschlosser

In der mit Gas gefüllten Küche tot aufgefunden. Neben dem Kopf des Toten hing ein 150 cm langer Gasschlauch, der vorher als Zuführung zum Gasbratofen diente. Chronischer Trinker.
Sektionsbefund: Lungenoedem und kirschrotes flüssiges Blut.

CO-Hb	70,5%	BAK	3,44 3,21	HAK	3,77 4,16

L-No 69/58 D. Arthur, 47 Jahre, Hufschmied

In der Küche in einer Ecke liegend tot aufgefunden. Kein Gasgeruch. Chronischer Trinker. Selbstmord wegen Ehestreites.
Sektionsbefund: Mäßige Linkshypertrophie, sowie mäßige Rechtsdilatation des Herzens.

CO-Hb	69%	BAK	1,15 0,93	HAK	2,15 1,64

L-No 21/60 P. Norbert, 24 Jahre, Bauarbeiter

Auf dem Bett im Wohnzimmer liegend tot aufgefunden. Die Kochmaschine war mit Kohlen angeheizt, der Abzug verstopft. Unvollständige Verbrennung. Wahrscheinlich Unglücksfall.
Sektionsbefund: Starkes Hirn- und Lungenoedem. Kirschrotes flüssiges Blut.

CO-Hb	72%	BAK	1,61 1,08	HAK	1,24 1,05

Tödliche Alkohol-Vergiftung beim Menschen

Bei der Berechnung einer mittleren tödlichen Alkoholkonzentration im Blut aus den insgesamt 24 Vergiftungen mußten die Fälle ausgesondert werden, bei denen der stark pathologische organische Befund im Zusammenhang mit den niedrigeren Promillewerten eine (allgemein) herabgesetzte Widerstandskraft gegenüber der Vergiftung vermuten läßt. Unter den in Frage kommenden Veränderungen waren es auch hier vor allem schwerere pathologische Befunde am Atmungskreislauf-System wie ausgedehnte Gefäßsklerosen vor allem am Herzen, allgemeine Herzverfettung, Fettleibigkeit, sowie Lungenerkrankungen, die den Vergiftungsablauf verändern konnten.

Bei der Durchsicht der Sektionsprotokolle fanden sich in 13 Fällen stärkere pathologisch-anatomische Veränderungen im Zusammenhang mit relativ niedrigen Alkoholkonzentrationen im Blut und Harn, so daß für die Berechnung der mittleren tödlichen Alkoholkonzentration nur 11 Fälle verwertet werden konnten. Diese Fälle werden gesondert kurz beschrieben. Von den 13 nicht berücksichtigten Vergiftungen wiesen 9 Fälle vor allem hochgradige Coronarsklerosen neben chronischer Leberstauung und Leberverfettung auf. Die Alkoholkonzentrationen lagen bei durchschnittlich 3, 1‰ im Blut und 3, 5‰ im Harn. Es handelte sich bei den Verstorbenen um chronische Trinker, zum Teil mit größerer Fettleibigkeit, mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren, das damit um etwa 12 Jahre über dem bei der Berechnung der tödlichen Promillewerte ermittelten Alter von durchschnittlich 48 Jahren liegt.

2 weitere Fälle eines 53jährigen und eines 25jährigen Mannes ergaben aktive pleuritische Prozesse der Lungen. Die beiden letzten Vergiftungen zeigten in einem Fall einen stark reduzierten Allgemein-Zustand des Vergifteten, das andere Mal das Bestehen einer ausgedehnten Cystenniere beiderseits, kombiniert mit einer mäßigen granulären Atrophie des restlichen Nierenparenchyms.

Bei den in der Tabelle zusammengestellten 11 Fällen handelte es sich ausnahmslos um chronische Trinker, bei denen aber die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Hinblick auf eine stärkere Beeinträchtigung der Resistenz des Organismus gegenüber starken Belastungssituationen noch relativ gering waren.

Die Einzelwerte sind aus Tabelle XI ersichtlich.

Die Auswertung der Einzelwerte ergab für die mittlere tödliche Alkoholkonzentration im Blut einen Wert von 4, 38‰ nach der Widmark-Methode und 4, 10‰ nach der ADH-Methode. Für die Alkoholkonzentration im Harn ergab sich nach Widmark ein Durchschnittswert von 5, 16‰ und bei der ADH-Methode ein Wert von durchschnittlich 5, 05‰.

Das Durchschnittsalter lag bei 48 ± 8 Jahren.

Wurden die Harnalkoholwerte durch den Blutfaktor 1, 2 dividiert, um sie mit den Blutalkoholwerten zu vergleichen, so ergab sich ein auf Blut umgerechneter Wert von 4, 3‰ für den Harnalkoholwert nach

Widmark entsprechend dem tatsächlichen Blutalkoholwert von 4,38‰ und für den Harnalkoholwert nach der ADH-Methode ein Wert von 4,2‰ entsprechend dem Blutalkoholwert von 4,1‰.

Tabelle XI

L-No	Geschlecht	Lebens-Alter in Jahren	BAK in ‰		HAK in ‰	
			Widmark	ADH	Widmark	ADH
2/56	♂	53	4,55	-	5,30	-
118/56	♂	44	3,76	3,80	4,76	4,80
8/57	♀	30	4,28	-	3,70	-
87/57	♀	53	4,62	4,67	-	-
222/57	♀	48	4,49	4,66	5,31	5,90
30/58	♀	49	4,97	4,52	7,62	7,82
97/58	♂	43	3,88	3,99	4,40	4,17
197/58	♂	50	4,20	3,62	5,21	4,52
268/58	♀	62	4,31	3,49	4,70	3,91
269/59	♂	50	4,24	3,69	5,20	4,46
82/60	♂	42	4,88	4,50	5,37	4,84
		46,7	4,38	4,10	5,16 (4,3)	5,05 (4,20)

Die folgenden Auszüge aus den Sektionsprotokollen sollen vor allem einen Überblick über die pathologisch-anatomischen Befunde der Verstorbenen geben, die bei der Berechnung einer mittleren tödlichen Alkoholkonzentration im Blut und Harn Berücksichtigung finden mußten.

L-No 2/56 Kaufmann, 46 Jahre

Bewußtlos im Bett liegend aufgefunden und bei Einlieferung ins Krankenhaus unmittelbar darauf gestorben. War als chronischer Trinker bekannt.
Sektionsbefund: Mäßige allgemeine Arteriosklerose, Fettdurchwachsung des Herzmuskels, Atrophie des Gehirns.

BAK 4,55‰ HAK 5,30‰

L-No 118/56 Kellner, 44 Jahre

In stark betrunkenem Zustand auf dem Hof seines Hauses gefunden und kurze Zeit darauf gestorben. Chronischer Trinker.
Sektionsbefund: Mäßige Hypertrophie des linken Herzens.

BAK 3,76‰ HAK 4,76‰
3,80‰ 4,80‰

L-No 8/57 — Arbeiterin, 30 Jahre

Nach langdauerndem (5 Stunden etwa) Alkoholgenuß eingeschlafen und gestorben.
Sektionsbefund: Glottisoedem.

BAK	4,28‰	HAK	3,70‰

L-No 87/57 — 53 Jahre, ohne Beruf

Auf dem Sofa liegend tot aufgefunden. Chronische Trinkerin.
Sektionsbefund: Lungenemphysem, geringe Herzhypertrophie li., Lebercirrhose, eitrige Bronchitis.

BAK	4,62‰	HAK	leere Harnblase
	4,67‰		

L-No 222/57 — 48 Jahre, Prüferin

Tot im Bett liegend aufgefunden. Chronische Trinkerin.
Sektionsbefund: Schwere Leberverfettung. Mäßige Coronarsklerose.

BAK	4,49‰	HAK	5,31‰
	4,66‰		5,90‰

L-No 30/58 — 49 Jahre, Ehefrau

Vom Ehemann tot im Bett liegend aufgefunden. Chronische Trinkerin.
Sektionsbefund: Stärkere Rindenatrophie des Gehirns. Starkes Lungenoedem, mäßiges Emphysem, Arteriolosklerose der Nieren.

BAK	4,97‰	HAK	7,62‰
	4,52‰		7,82‰

L-No 97/58 — 43 Jahre, kaufm. Angestellter

Tot auf dem Bett liegend aufgefunden.
Sektionsbefund: Hyperämie und hochgradige Stauung beider Lungen.

BAK	3,88‰	HAK	4,40‰
	3,99‰		4,17‰

L-No 197/58 — 50 Jahre, Arbeiter

Tot vor dem Bett knieend aufgefunden.
Sektionsbefund: Vereinzelte, ältere Verwachsungen des r. Unterlappens mit der Brustwand.

BAK	4,20‰	HAK	5,21‰
	3,62‰		4,52‰

L-No 268/58 — 62 Jahre, ohne Beruf

Leblos auf einem Hinterhof aufgefunden. Chronische Trinkerin. Sektionsbefund: Chronische Stauung und Verfettung der Leber. Daneben noch Methylalkohol (16%).

BAK	4,31‰	HAK	4,70‰
	3,49‰		3,91‰

L-No 269/59 — 50 Jahre, Kaufmann

Vor dem Bett liegend tot aufgefunden. Chronischer Trinker. Sektionsbefund: Agonale Aspiration.

BAK	4,24‰	HAK	5,20‰
	3,69‰		4,46‰

L-No 82/60 — 42 Jahre, Kraftfahrer

In stark betrunkenem Zustand vom Stuhl gestürzt und gestorben. Sektionsbefund: Beiderseitige produktive Lungen-Tbc.; Leberverfettung.

BAK	4,88‰	HAK	5,37‰
	4,50‰		4,84‰

Zum Abschluß der Berichte über die tödlichen Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd und Alkohol sollen in einer Zusammenstellung die prozentualen Anteile der einzelnen Vergiftungsarten sowie der variierende Charakter der Vergiftungen im Zusammenhang mit einer anderen Schädigung dargestellt werden.

Es fanden sich unter den insgesamt 1368 Sektionen in einem Zeitraum von 4 1/2 Jahren 66 CO-Vergiftungen, bezogen auf die Gesamtzahl entsprechend 4,8%.

Davon lagen unter 50% CO-Hb 16 Fälle = 1,2%;
zwischen 50% und 60% waren es 22 Fälle = 1,6%.
Für die Berechnung einer mittleren tödlichen CO-Hb-Konzentration wurden 29 Fälle ausgewählt entsprechend 2,1%;
Von 60% an aufwärts 28 Fälle = 2,0%;
in 17 Fällen waren die Kohlenmonoxydvergiftungen mit Alkoholgenuß kombiniert = 1,2%.
An Alkoholvergiftungen fanden sich insgesamt 24 Fälle = 1,8%;
davon wurden 11 Fälle für die Berechnung der mittleren tödlichen Alkoholkonzentration ausgewählt entsprechend 0,8%.

Statistische Auswertung der Tierversuche

Bei der experimentellen Untersuchung der Frage, inwieweit der durchschnittliche CO-Hämoglobingehalt im Blut bei tödlichen Vergiftungen durch eine Alkoholisierung beeinflußt werden könne, wurde eine Alkoholzufuhr gewählt, die etwa der in der Literatur bekannten DL_{50} Alkohol (Mäuse) entsprach. Die Wahl des dritten Teiles der DL_{50} und nicht die an sich übliche Fortsetzung in indirekt geometrischer Reihe erschien insofern berechtigt, als die Erfahrungen beim Menschen gezeigt haben, daß bei niedrigen Alkoholdosen und dementsprechend niedrigen Blutalkoholkonzentrationen keine wesentlich merkbare Verminderung des durchschnittlichen CO-Hb-Gehaltes bei tödlichen Vergiftungen zu beobachten war. Die experimentellen Ergebnisse sind in Tabelle XII zusammengefaßt.

Tabelle XII

Anzahl der Versuchstiere (Mäuse)	Durchschnittliches Gewicht in Gramm	Durchschnittliche Alkoholmenge in mg/kg	Durchschnittlicher CO-Hb Gehalt in % bei tödlichen Vergiftungen	Durchschnittliche Überlebenszeit in Minuten	Bemerkungen
312 *)		8442 ± 666	—	—	DL 50
40	32	—	68 ± 6	13	
40	22	7730 ± 878	52 ± 4	10	
41	23	3986 ± 302	56 ± 4	6	
41	30	2775 ± 345	59 ± 4	6	

*) Wagner K. und Wagner H.J. Münch. Med Wschr 100, 1923-1925, 1958

Es läßt sich nun unter Verwendung der ermittelten Werte mit Hilfe statistischer Methoden die Kurve berechnen, die unter Berücksichtigung in einer harmonischen Reihe abnehmender Alkoholdosen näherungsweise die Abhängigkeit der CO-Hb-Konzentration beim Tode von der gegebenen Alkoholdosis wiedergibt.

Es zeigt sich, daß diese Konzentration ungefähr linear vom Logarithmus des reziproken Wertes der CO-Hb-Konzentration abhängig ist. Selbstverständlich kann es sich nicht um eine exakte Abhängigkeit in diesem schematischen Sinne handeln, weil sonst mit unbegrenzt gegen Null abnehmender Alkoholdosis die gesuchte CO-Hb-Konzentration unbegrenzt anwachsen würde. Die genannte funktionelle Abhängigkeit ist

vielmehr nur in dem Bereiche vorhanden, in dem sie von praktischer Bedeutung ist, nämlich von der DL_{50} abwärts bis zu deren 12. Teil.

Zur Berechnung der Kurve bedient man sich der Regression, die das Ausmaß darstellt, in dem sich bei Veränderungen des einen Merkmals das andere mit verändert. Die Zu- und Abnahme wird dabei vom Schwer- bzw. Mittelpunkt der Korrelationsfläche aus gemessen, der sich ergibt, wenn man die arithmetischen Mittel beider korrelierenden Merkmale zu Koordinanten macht. Man kann aus dem Regressionskoeffizienten "b" erkennen, in welchem Maße sich bei Veränderungen des einen Merkmales das andere durchschnittlich verändert. Hierbei bedeutet ein positiver Regressionskoeffizient, daß die Zunahme des jeweils als unabhängig betrachteten Merkmales durchschnittlich die Zunahme des abhängigen Merkmales zur Folge hat, während bei negativen Koeffizienten eine Zunahme des unabhängigen Merkmales das abhängige durchschnittlich abnehmen läßt, et vice versa.

Der absolute Wert von "b" drückt dann das absolute Maß der Veränderung aus, und zwar ist seine Dimension $y \cdot x^{-1}$. Beide Merkmale, x und y, können sich allerdings verschieden verändern, und zwar je nachdem, ob man von x oder von y als unabhängiger Variabler ausgeht. Hierbei wurde für die in Frage kommenden Bruchteile der Alkoholdosis der dekadische Logarithmus des reziproken Wertes der Dosis (log L/d) gewählt, wobei die Einheitsdosis L die bereits angegebene DL_{50} ist. Der Regressionskoeffizient "b" wird für den Erwartungswert von y, d.h. E(y) als Funktion von x berechnet, nämlich nach der Formel

$$b_{xy} = r_{xy} \cdot \frac{y}{x}$$

wobei r_{xy} den Wert +1 hat. Im vorliegenden Fall beläuft sich "b" auf +14,56.

In Tabelle XIII sind zum näheren Verständnis die experimentell gefundenen Durchschnittswerte für die CO-Hb-Konzentrationen in % (= y) bei tödlichen Vergiftungen in Kombination mit absteigenden Alkoholdosen aufgeführt, ferner die Werte für x, die dem dekadischen Logarithmus des reziproken Wertes der Einheitsdosis L (= DL_{50} Alkohol) entsprechen und die Werte für x.y.

Schließlich sind in der Tabelle die Summen von x, y und x.y, deren Mittelwerte, sowie die Werte für und ^{2} enthalten.

Mit Hilfe von "b" ist es dann möglich, eine Regressionsgerade nach der Formel $E(y) = a + b \cdot x$ zu berechnen, wobei $a = \bar{y} - b \cdot \bar{x}$ ist. Dieser Wert beträgt nach obigen Zahlenwerten 51.93. Bei den Berechnungen zur Aufstellung der Tabelle XIV wurde zur Vereinfachung a = 52 gesetzt.

Die für die Regressionsgerade berechneten Werte erscheinen in Tabelle XIV.

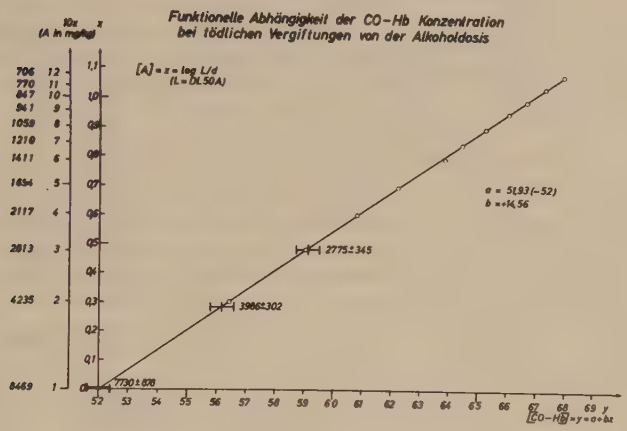
Tabelle XIII

n	10 g L/d = x	CO-Hb in % = y	XY
1	0.000	52	o
2	0,301	56	+ 16'86
3	0.477	59	+ 28'14
	0'778	167	45'00
	0'2593	55'7	15'00
	0'197	2'87	0'565
2	0'0388	8'24	

Tabelle XIV

10^x	x	y
1	0.0000	52.0
2	0.3010	56.3
3	0.4771	58.9
4	0.6021	60.7
5	0.6990	62.1
6	0.7782	63.7
7	0.8451	64.3
8	0.9031	65.1
9	0.9542	65.9
10	1.0000	66.5
11	1.0414	67.1
12	1.0792	67.7

Weiterhin sind die Werte in Abbildung I dargestellt.



Aus der Regressionsgerade ergibt sich, daß größere Alkoholdosen zu einer signifikanten Abnahme der CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen führen. Kleinere Alkoholdosen lassen den für die reine, tödliche Kohlenmonoxyd-Vergiftung ermittelten Wert praktisch unverändert.

Diskussion

Die Alkoholtoleranzversuche an Mäusen mit verabfolgten Dosen zwischen 6000 - 19000 mg A/kg Körpergewicht zeigten in dem Bereich zwischen 6000 - 10000 mg/kg, daß rund 50% der Versuchstiere überlebten. Die Überlebenszeit betrug bei diesen Dosen, die den in der Literatur mit rund 8000 mg/kg Körpergewicht angegebenen Wert der DL_{50} mit umfassen, mindestens eine Stunde.

Die Untersuchungen an weißen Mäusen haben ferner gezeigt, daß die durchschnittliche CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen 68% beträgt. Aus 40 Einzeluntersuchungen errechnete sich die mittlere (quadratische) Abweichung zu rd. ± 6%. In die Berechnung ist der methodische Fehler der Zweiwellenmethode, der mit rd. 5% angenommen wird, nicht einbezogen, weil er als konstant anzusehen ist und somit die biologische Streuung gleichmäßig beeinträchtigt.

Die Versuche an Mäusen - jeweils Reihen zu 40-42 Einzeluntersuchungen - die unter gleichzeitiger Alkohol- und CO-Belastung durchgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, daß die CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen in einem fast konstanten Verhältnis mit der steigenden Alkoholdosis signifikant absinkt.

Mit Hilfe statistischer Methoden (siehe vorn) ließ sich die in Abb. 4 dargestellte Regressionsgerade berechnen, die unter Berücksichtigung der harmonischen Reihe die Abhängigkeit CO-Hb-Konzentration beim Tode von der gegebenen Alkoholdosis wiedergibt. Bei der Berechnung der Regressionsgeraden wurde der Bereich von der vollen DL_{50} bis zu ihrem 12. Teil gewählt, der den praktischen Belangen zukommt; darüber würde bei Alkoholdosen, die sich dem Wert 0 nähern, nach statistischen Überlegungen die CO-Hb-Konzentration unbegrenzt anwachsen.

Die Regressionsgerade zeigt nun, angewendet auf die Praxis, daß kleine Alkoholdosen, die etwa dem 10. Teil der DL_{50} entsprechen, keinen wesentlichen Einfluß auf die letale CO-Hb-Konzentration ausüben. Sie stellt aber klar heraus, daß bei größeren Alkoholdosen die CO-Hb-Konzentration signifikant absinkt.

Zunächst fragt sich, wie die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar sind.

Am klarsten überblickt man dabei die CO-Vergiftung. Die vergleichenden Modelluntersuchungen mit Menschen- und Mäuseblut, gesättigt mit reinem CO, wie auch mit Leuchtgas, ergaben ein einheitliches Bild. Man wird daraus folgern können, daß sich beide Hämoglobine in ihrer CO-Affinität nicht unterscheiden, soweit es sich auf die gewählte Zweiwellenmethode bezieht. Auch in pharmakodynamischer Hinsicht lassen sich zwischen Mensch und Maus keine wesentlichen Unterschiede feststellen, denn die durchschnittliche CO-Hb-Konzentration bei Menschen, die nach strenger Auswahl des Untersuchungsgutes berechnet wurde, beträgt rd. 66 ± 7%, die entsprechende Konzentration bei der Maus 68 ± 6%. Diese Zahlenwerte sind so auffallend ähnlich, daß man keinen statistischen, signifikanten Unterschied feststellen kann.

Unübersichtlich liegen dagegen die Verhältnisse bei der reinen Alkoholvergiftung. Schon die DL_{50} bei der Maus liegt mit etwa 8 g/kg weitaus höher als die beim Menschen beobachteten tödlichen Dosen von 3 - 3,5 g/kg. Sicherlich ist die Alkoholverträglichkeit bei Mäusen u.a. in Folge schnelleren Abbaus größer als die des Menschen. Für die Ratte jedenfalls ist nach Hauschild (18) die Alkoholabbaurate in der Zeiteinheit doppelt so hoch wie beim Menschen, wobei er für die tödliche Dosis beim Menschen etwa 2 - 3,5 g/kg, offenbar auf ein 70 kg schweres Individuum berechnet, annimmt. Man wird deshalb zu der Aussage berechtigt sein, daß die Alkoholverträglichkeit von Mensch und Maus in einem Verhältnis von etwa 1 : 2 bis 1 : 3 steht.

Die eigenen Beobachtungen bei Menschen, die an einer kombinierten CO-Alkoholvergiftung starben, sind bisher nicht umfangreich genug, um einer statistischen Berechnung stand zu halten. Sie zeigen aber mit hoher Wahrscheinlichkeit, daß genau wie im Tierversuch (Maus), eine Abhängigkeit der letalen CO-Hb-Konzentration von der Alkoholdosis besteht. Am augenscheinlichsten sind diese Verhältnisse bei den vier Beobachtungen, die bei CO-Hb-Konzentrationen zwischen 45 und 48,5%, BA-Werte zwischen 1,5 und 2,7‰ entsprechend einer Dosis von 1,2 - 2,1 g/kg aufwiesen. Bedenkt man auch, daß sich die Vergifteten unter Berücksichtigung der BA-Konzentrationen (2,9 bis 3,7‰ umgerechnet auf Blut 2,4 - 3,0‰) offenbar bereits in der postresorptiven Phase befanden, so besteht demnach kein Zweifel, daß zunächst nach den vorher erwähnten letalen Dosen diese Konzentrationen für sich allein nicht genügt hätten, den Tod herbeizuführen.

Die Frage, ob es sich bei dem Synergismus CO/Alkohol um einen additiven oder potenzierten Wirkungsmechanismus handelt, kann an dieser Stelle nicht ausreichend beantwortet werden. Es wären hierzu geeignete Versuchsanordnungen erforderlich gewesen, um die Teilfunktionen, die jeweils von Alkohol oder von Kohlenmonoxyd beeinträchtigt werden, während des Versuches zu überprüfen.

Für einen sich in den Hauptangriffspunkten ähnelnden Wirkungsmechanismus bei der kombinierten Vergiftung sprechen u.a. neben der schon oben erwähnten Beeinflussung des Atem- und Kreislaufzentrums die von Vitacca und Mitarbeitern (81) beobachtete Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels im Blut bei Kohlenmonoxyd- und Barbituratvergiftungen im Sinne einer Stoffwechselschädigung, die H.J. Wagner (82) bei gleichzeitiger Gabe von Alkohol und Butazolidin sah. Ferner die Beobachtung von Aschan und Mitarbeitern (83), wonach der sogenannte Alkohollagenystagmus als Ausdruck einer zentral-nervösen Schädigung auch bei Barbiturat- und Kohlenmonoxyd-Vergiftungen auftritt.

Auch hinsichtlich der Therapie finden sich auffallende prinzipielle Übereinstimmungen. So beschrieben Knick und H.J. Wagner (84) die Behandlung von Alkoholvergifteten mit Cortison, um der eingangs erwähnten Schädigung der Nebennierenrinde entgegenzuwirken. Die Verfasser sahen eine günstige Beeinflussung des toxischen Zustandsbildes beim Menschen, welches hier partiell im Sinne einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz gedeutet wurde.

Diskussion

Die Alkoholtoleranzversuche an Mäusen mit verabfolgten Dosen zwischen 6000 - 19000 mg A/kg Körpergewicht zeigten in dem Bereich zwischen 6000 - 10000 mg/kg, daß rund 50% der Versuchstiere überlebten. Die Überlebenszeit betrug bei diesen Dosen, die den in der Literatur mit rund 8000 mg/kg Körpergewicht angegebenen Wert der DL_{50} mit umfassen, mindestens eine Stunde.

Die Untersuchungen an weißen Mäusen haben ferner gezeigt, daß die durchschnittliche CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen 68% beträgt. Aus 40 Einzeluntersuchungen errechnete sich die mittlere (quadratische) Abweichung zu rd. ± 6%. In die Berechnung ist der methodische Fehler der Zweiwellenmethode, der mit rd. 5% angenommen wird, nicht einbezogen, weil er als konstant anzusehen ist und somit die biologische Streuung gleichmäßig beeinträchtigt.

Die Versuche an Mäusen - jeweils Reihen zu 40-42 Einzeluntersuchungen - die unter gleichzeitiger Alkohol- und CO-Belastung durchgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, daß die CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen in einem fast konstanten Verhältnis mit der steigenden Alkoholdosis signifikant absinkt.

Mit Hilfe statistischer Methoden (siehe vorn) ließ sich die in Abb. 4 dargestellte Regressionsgerade berechnen, die unter Berücksichtigung der harmonischen Reihe die Abhängigkeit CO-Hb-Konzentration beim Tode von der gegebenen Alkoholdosis wiedergibt. Bei der Berechnung der Regressionsgeraden wurde der Bereich von der vollen DL_{50} bis zu ihrem 12. Teil gewählt, der den praktischen Belangen zukommt; darüber würde bei Alkoholdosen, die sich dem Wert 0 nähern, nach statistischen Überlegungen die CO-Hb-Konzentration unbegrenzt anwachsen.

Die Regressionsgerade zeigt nun, angewendet auf die Praxis, daß kleine Alkoholdosen, die etwa dem 10. Teil der DL_{50} entsprechen, keinen wesentlichen Einfluß auf die letale CO-Hb-Konzentration ausüben. Sie stellt aber klar heraus, daß bei größeren Alkoholdosen die CO-Hb-Konzentration signifikant absinkt.

Zunächst fragt sich, wie die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar sind.

Am klarsten überblickt man dabei die CO-Vergiftung. Die vergleichenden Modelluntersuchungen mit Menschen- und Mäuseblut, gesättigt mit reinem CO, wie auch mit Leuchtgas, ergaben ein einheitliches Bild. Man wird daraus folgern können, daß sich beide Hämoglobine in ihrer CO-Affinität nicht unterscheiden, soweit es sich auf die gewählte Zweiwellenmethode bezieht. Auch in pharmakodynamischer Hinsicht lassen sich zwischen Mensch und Maus keine wesentlichen Unterschiede feststellen, denn die durchschnittliche CO-Hb-Konzentration bei Menschen, die nach strenger Auswahl des Untersuchungsgutes berechnet wurde, beträgt rd. 66 ± 7%, die entsprechende Konzentration bei der Maus 68 ± 6%. Diese Zahlenwerte sind so auffallend ähnlich, daß man keinen statistischen, signifikanten Unterschied feststellen kann.

Unübersichtlich liegen dagegen die Verhältnisse bei der reinen Alkoholvergiftung. Schon die DL_{50} bei der Maus liegt mit etwa 8 g/kg weitaus höher als die beim Menschen beobachteten tödlichen Dosen von 3 - 3,5 g/kg. Sicherlich ist die Alkoholverträglichkeit bei Mäusen u.a. in Folge schnelleren Abbaus größer als die des Menschen. Für die Ratte jedenfalls ist nach Hauschild (18) die Alkoholabbaurate in der Zeiteinheit doppelt so hoch wie beim Menschen, wobei er für die tödliche Dosis beim Menschen etwa 2 - 3,5 g/kg, offenbar auf ein 70 kg schweres Individuum berechnet, annimmt. Man wird deshalb zu der Aussage berechtigt sein, daß die Alkoholverträglichkeit von Mensch und Maus in einem Verhältnis von etwa 1 : 2 bis 1 : 3 steht.

Die eigenen Beobachtungen bei Menschen, die an einer kombinierten CO-Alkoholvergiftung starben, sind bisher nicht umfangreich genug, um einer statistischen Berechnung stand zu halten. Sie zeigen aber mit hoher Wahrscheinlichkeit, daß genau wie im Tierversuch (Maus), eine Abhängigkeit der letalen CO-Hb-Konzentration von der Alkoholdosis besteht. Am augenscheinlichsten sind diese Verhältnisse bei den vier Beobachtungen, die bei CO-Hb-Konzentrationen zwischen 45 und 48,5%, BA-Werte zwischen 1,5 und 2,7‰ entsprechend einer Dosis von 1,2 - 2,1 g/kg aufwiesen. Bedenkt man auch, daß sich die Vergifteten unter Berücksichtigung der BA-Konzentrationen (2,9 bis 3,7‰ umgerechnet auf Blut 2,4 - 3,0‰) offenbar bereits in der postresorptiven Phase befanden, so besteht demnach kein Zweifel, daß zunächst nach den vorher erwähnten letalen Dosen diese Konzentrationen für sich allein nicht genügt hätten, den Tod herbeizuführen.

Die Frage, ob es sich bei dem Synergismus CO/Alkohol um einen additiven oder potenzierten Wirkungsmechanismus handelt, kann an dieser Stelle nicht ausreichend beantwortet werden. Es wären hierzu geeignete Versuchsanordnungen erforderlich gewesen, um die Teilfunktionen, die jeweils von Alkohol oder von Kohlenmonoxyd beeinträchtigt werden, während des Versuches zu überprüfen.

Für einen sich in den Hauptangriffspunkten ähnelnden Wirkungsmechanismus bei der kombinierten Vergiftung sprechen u.a. neben der schon oben erwähnten Beeinflussung des Atem- und Kreislaufzentrums die von Vitacca und Mitarbeitern (81) beobachtete Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels im Blut bei Kohlenmonoxyd- und Barbituratvergiftungen im Sinne einer Stoffwechselschädigung, die H.J. Wagner (82) bei gleichzeitiger Gabe von Alkohol und Butazolidin sah. Ferner die Beobachtung von Aschan und Mitarbeitern (83), wonach der sogenannte Alkohollagenystagmus als Ausdruck einer zentral-nervösen Schädigung auch bei Barbiturat- und Kohlenmonoxyd-Vergiftungen auftritt.

Auch hinsichtlich der Therapie finden sich auffallende prinzipielle Übereinstimmungen. So beschrieben Knick und H.J. Wagner (84) die Behandlung von Alkoholvergifteten mit Cortison, um der eingangs erwähnten Schädigung der Nebennierenrinde entgegenzuwirken. Die Verfasser sahen eine günstige Beeinflussung des toxischen Zustandsbildes beim Menschen, welches hier partiell im Sinne einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz gedeutet wurde.

Die gleiche Behandlungsmethode beschreibt Mars (85) bei einem jungen Mädchen, das nach einem Selbstmordversuch mit Leuchgas ein Korsakoff-Syndrom gekoppelt mit einem Parkinson-Syndrom zeigte. Nach erfolgloser Behandlung mit Prokain-Injektionen führte eine Cortison-Behandlung nach Gabe von insgesamt 500 mg über 16 Tage verteilt zur vollständigen Heilung innerhalb eines knappen Monats.

Ein ebenfalls bei beiden Vergiftungen gleiches Prinzip der Behandlung stellt die Cardiazol-Therapie mit seiner Reizwirkung auf das von beiden Giften geschädigte Atemzentrum dar. Zur Behandlung akuter Alkoholvergiftungen empfehlen u.a. Orenstein, Bowman und Kagan (86) Dosen von 5 ml Cardiazol 1-2 mal in kurzen Abständen. Rauch (87) gibt intravenös ein Gemisch von 4 ml Cardiazol 25%ig in allen Fällen von Alkoholvergiftung, wobei fast alle Vergifteten aus der Bewußtlosigkeit erweckt werden konnten.

Im Tierversuch (Hund) wurde das durch Alkoholvergiftung gelähmte Atemzentrum durch Cardiazol-Injektionen in 8 von 9 Fällen zu neuer Atmung stimuliert. Bei diesen Versuchen von McCrea und Taylor (88) war die Herztätigkeit der Tiere nicht unterbrochen.

Bei Ratten fand Hess (89) bei einer Gabe von 25 mg/kg Cardiazol während der Alkoholnarkose optimale Weckwirkung.

Die Kohlenmonoxyd-Vergiftung wurde ebenfalls mit Cardiazol im Tierversuch (Hund) von E.A.Müller (90) erfolgreich behandelt. Auch W. Müller (91) stellte eine schnellere Erholung aus der Kohlenmonoxyd-Vergiftung nach subcutanen Cardiazol-Injektionen fest. Sroka (92) hält Cardiazol für das bei der CO-Vergiftung geeignetste Analepticum, wobei alle Autoren auf vorsichtige Dosierung wegen der möglichen Krampfgefahr hinweisen.

Nach Berücksichtigung dieser Beobachtungen liegt im Verein mit den experimentellen Ergebnissen dieser Arbeit die Vermutung nahe, daß es sich bei dem Synergismus Kohlenmonoxyd/Alkohol um einen additiven Wirkungsmechanismus handelt.

Hauptaufgabe der Untersuchungen war es jedoch, die Frage zu klären, ob eine Abhängigkeit zwischen Alkoholspiegel und letaler CO-Hb-Konzentration im Sinne eines Absinkens des letalen CO-Hb-Wertes bei gleichzeitiger Alkoholbeeinflussung vorhanden wäre. Die positive Beantwortung dieser Frage ist für die rechtliche Beurteilung von Todesfällen von Bedeutung. Die vorgelegten Ergebnisse berechtigen zu dem Schluß, daß eine solche Abhängigkeit besteht.

Allerdings war das Material zu klein, um beim Menschen eine Regressionsgerade zwischen tödlicher CO-Hb-Konzentration und Alkoholkonzentration des Blutes aufzustellen. Später wird sich an einem größeren Zahlenmaterial diese Regressionsgerade, die dann eine exakte gutachterliche Grundlage darstellt, berechnen lassen.

Zusammenfassung

Die Arbeit beschäftigt sich mit der kombinierten Wirkung von Kohlenmonoxyd und Alkohol an Mäusen, ausgehend von der Beobachtung beim Menschen, daß nach vorangegangenem Alkoholgenuß die CO-Hb-Werte bei Vergiftungen mit tödlichem Ausgang niedriger lagen, als bei alleiniger CO-Vergiftung. Voruntersuchungen an 40 Mäusen ergaben für die durchschnittliche CO-Hb-Konzentration bei tödlicher Vergiftung einen Wert von 68 ± 6% CO-Hb. Alkoholtoleranzversuche zeigten, daß bei Alkoholmengen zwischen 6000 und 10000 mg/kg Körpergewicht rund 50% der Tiere überlebten

Bei der kombinierten CO-Alkohol-Vergiftung wurde in insgesamt 3 Versuchsreihen zu je 40 bzw. 41 Tieren einmal eine etwa der vollen DL_{50} entsprechende Menge von 7730 ± 878 mg/kg, in der 2. Reihe eine etwa der halben DL_{50} entsprechende Menge von 3996 ± 302 mg/kg Alkohol gegeben. Die letzte Versuchsreihe entsprach etwa dem dritten Teil der DL_{50} 2775 ± 345 mg/kg. Die tödlichen CO-Hb-Konzentrationen lagen für die erste Versuchsreihe bei 52 ± 4%, in der zweiten bei 56 ± 4% und in der dritten Reihe bei 59 ± 4% CO-Hb.

Mit Hilfe statistischer Berechnungen wurde die Regressionsgerade für den praktisch wichtigen Bereich berechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der tödlichen CO-Hb-Konzentration in Abhängigkeit von steigenden Alkoholdosen.

Unter den 1368 Sektionen des Instituts für gerichtliche und soziale Medizin vom 1.1.1956 bis zum 15.5.1960 befanden sich insgesamt 66 tödliche Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd, von denen nach sorgfältigem Ausschluß derjenigen Fälle, die krankhafte Veränderungen an den Atmungs- und Kreislauforganen aufwiesen, 29 Fälle für die Berechnung der durchschnittlichen CO-Hb-Konzentration bei tödlichen Vergiftungen ausgewählt wurden. Es ergab sich hierfür ein Wert von 66 ± 6% CO-Hb.

Für die Ermittlung der Alkoholkonzentrationen bei tödlichen Vergiftungen waren nur 11 von insgesamt 24 Fällen zu berücksichtigen. Die tödliche Alkoholdosis beim Menschen wurde danach mit 3,0 - 3,5 g/kg berechnet. Die durchschnittlichen Blutalkoholwerte, nach Widmark und dem ADH-Verfahren bestimmt, ergaben 4,38‰ bzw. 4,10‰. Die entsprechenden Harnalkoholwerte lagen bei 5,16‰ bzw. 5,05‰.

Literaturverzeichnis

1)	Gujot	Zitiert nach Z.f.ger.Med. 14, 104 (1930) Ann. Med. lég. etc. 9, 119-21, 1929
2)	Tucholski, T.	Ref. in Z.f.ges.ger.Med. 23, 30,1934
3)	Lancet	(Annotations) 264, 1140, 1953
4)	Burrows, E.H.	S.Afr.med. 27, 1057-59, 1953
5)		Journal f. Am.Assoziat. 148, 976, 1952 (Queries and Minor Notes)
6)	Massonat, J., Thiodet, J. und Michaux	Ann.méd.lég. 38, 349-52, 1958
7)	Buttle, G.A.H., Fearn, H.J. und Hodges, J.R.	British med. J. 2, 222, 1953
8)	Fearn H.J. und Hodges, J.R.	J.Pharm.Lond. 5, 1041-44, 1953
9)	Archer, J.D.	Tex.Rep.Biol.Med. 14, 1-5, 1956
10)	Weinig, E. und Schwerd, W.	Fortschr.Med. 77, 497-99, 1956
11)	Loomits, J.W. und Loomits,A.T.	Proc.Soc.exp.Biol. N.Y. 78, 827-29,1951
12)	Ramsey, L. und Haag, H.B.	J.Pharmacol. 61, 385, 1937
13)	Wagner, K. und Wagner, H.J.	Münch.Med.Wschr. 100, 1923-25, 1958
14)	Eerola, R. und Venko,J.	Ann.Med.exp.Ann. 33, 253-61, 1955
15)	Lickint, F.	Therapie-Woche 7, 414-18, 1957
16)	Bernard, Cl.	Leçons sur l'effets de substances toxiques, Paris 1857, 157
17)	Haldane, H.J.	J.Physiol. 18, 201, 1895
18)	Hauschild, F.	Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 1960, S. 325, VEB Georg Thieme, 2.Aufl.
19)	Warburg, O.	Biochem.Z. 177, 471, 1926
20)	Bänder, A. und Kiese, M.	Klin.Wschr. 152, 1955
21)	Kochmann	Biochem.Zschr. 111

22)	Loewy	Zentralblatt Gewerbehyg. N.F.3, 1926
23)	Baader, E.W.	Klin. Grundlagen der 46 meldepflichtigen Berufskrankheiten
24)	Schilf, E. und Massmann, W.	Die Medizinische 1955, 1777-78
25)	Schumm, P.	Fortschr.Neur. 21, 1-16, 1953
26)	Hiller, E.	Z.Neur. 93, 594, 1924
27)	Meyer, A.	Zbl. Neur. 61, 279-80, 1931
28)	Rix, F.	Virchows Archiv 283, 801-16, 1932
29)	Vyskocyl, J.	Arch. Gewerbepath. und Gewerbehyg. 15, 457-72, 1952
30)	Selye, H.	Rev. of Med. 2, 237, 1951
31)	Cerkes, A.	zitiert nach Dtsch.Zschr.ger.Med. 17, 20, 1931
32)	Peisachowitsch	Virchows Archiv 274, 223-29, 1929
33)	Esselier, A.F., Marti, H.R. und Morandi, L.	Klin.Wschr. 32, 914-16, 1954
34)	Ramsey, Th.L. und Eilman, J.	J.Labor.a.Clin.Med. 17, 415-27, 1932
35)	Flury, F. und Zernik, F.	Schädliche Gase 211, 1931, Verlag Julius Springer, Berlin
36)	Bumke	Handbuch der Neurologie 13, 738, 1936, Verlag Julius Springer, Berlin
37)	Strassmann, G.	Monatsschr.f.Psych. 117, 360, 1949
38)	Mueller, B.	Lehrbuch d.ger.Med. 687, 1953, Verlag Julius Springer, Berlin
39)	Effenberger, E.	Med.Meteorol.H. 12, 1957
40)	Glaister, J.	Medical Jur. and Toxicology 8, Band 539, 1947
41)	Haag, H.B., Silvermann, T. und Kaye, S.	J. Pharmakol. 103, 344-45, 1951
42)	Linck, K.	Med.Klinik 45, 570-72, 1950
43)	Klingmann, G.J. und Haag, H.B.	Quart.J.Stud.Alc. 19, 203, 1958
44)	Lewin, L.	Lehrbuch der Toxikologie, 4.Ausg., 1929, S. 513, Georg Stillke, Berlin
45)	Fuhrmann, F.A. und Field, J.	Proc.Soc.exp.Biol. 69, 331-32, 1948

46)	Fondal, E. und Kochakian C.	Soc. exp. Biol. N.Y. 77, 823-24, 1951
47)	Mitts, M., Sharp, E.H., Rennie, E.L., Hoff, E.C.	Quart. J. Stud. Alc. 16, 221-23, 1955
48)	Counts, W.R.	Southwest Med. 24, 301-303, 1940
49)	Mcfarland, R. und Burlach, A.L.	Amer. Med. Sci. 192, 186-98, 1936
50)	Kayser, H.W.	Arch. f. exp. Path. 192, 625, 1939
51)	Heymann, A. und Patterson, J.L.	J. Amer. med. Ass. 152, 6-10, 1953
52)	Lasher, N., Sherrod, T. und Killann, K.	J. Pharmacol. 113, 414-20, 1955
53)	Fazekes, J.F., Albert, S.N. und Almann, R.W.	Amer. J. med. Sci. 230, 128-32, 1955
54)	Sullivan, B.J. und Covino, B.G.	Amer. J. Physiol. 175, 61-64, 1953
55)	Klingmann, G.J., Bane, R. und Haag, H.B.	Quart. J. Stud. Alc. 20, 13-23, 1959
56)	Raby, K.	Quart. J. Stud. Alc. 15, 207-19, 1954
57)	Eger, W. und Ottensmeyer, H.	Med. Mschr. Stuttgart 8, 85-89, 1954
58)	Werner, H.W.	J. Pharm. 72, 45, 1941
59)	Pilcher, J.D.	J. Pharm. 3, 267, 1912
60)	Suomalainen, H. u. Forsander, O.	Quart. J. Stud. Alc. 16, 614-18, 1955
61)	Kaye, S. und Haag, H.B.	J. Amer. Med. Ass. 165, 451, 1957
62)	Latven, A.	J. Pharmacol. 65, 89-94, 1939
63)	Schaffarzik, R.W. und Brown, B.J.	Science 116, 663-65, 1952
64)	Lehmann, P. und Chase,R.	J. Lab. clin. Med. 29, 561-67, 1944
65)	Ellinger, P.	Führer-Wieland, Sammlung von Vergift. Fällen 2, B. 9, 1931
66)	Meyer, A.	Führer-Wieland, Samml. v. Vergift. Fällen, 7 Gutachten B 71, 1936

67)	Karn, E.	Dt. Zschr. ges. ger. Med. 29, 347, 1938 (Originalien)
68)	Salén, E. B.	Nord. Med. 30, 923-34, 1946
69)	Bjerver, K. und Goldberg, L.	Quart. J. Stud. Alc. 9, 329, 1948
70)	Forsman, S., Gernandt, B., Goldberg, L.	Acta physiol. Skand. 16, 1948
71)	Goldberg, L.	Acta physiol. Skand. 5, 289, 1943
72)	Tara, S.	Arch. mal. profess. 14, 60, 1953
73)	Ruel, H.	Arch. mal. profess. 15, 234, 1954
74)	Zahle, V.	Nord. Med. 35, 1665, 1947, ref. nach Zbl. Neur. 106, 62, 1949
75)	Barthé, R., Paris, J., Duchamin, M. und Thomas, F.	Arch. mal. profess. 14, 288, 1953
76)	Grut, A.	Zentr. Blatt f. Arbeitsmed. und Arbeitsschutz 4, 116-18, 1954
77)	Feuriot, M.	Arch. mal. profess. 15, 229-33, 1954
78)	Castellino, N.	Fol. med. Napoli 38, 1014, 1955
79)	Steyaert, A. und van Hecke, W.	Ann. Med. lég. 33, 26-30, 1953
80)	Heilmeyer, L.	Med. Spektrophot. Jena 1933
81)	Vitacca, L.	Fol. med. Napoli 383-91, 1955
82)	Wagner, H. J.	Zschr. ges. ger. Med. 46, 575-82, 1957/58
83)	Aschan, G., Bergstedt, M. und Stahle, J.	zit. nach Rauschke, Z. ges. ger. Med. 47, 127, 1958
84)	Knick, B. und Wagner, H. J.	Ärzt. Wschr. 13, II, 1110, 1958
85)	Mars, F.	Nizza, Presse med. 66, 1312, 1958
86)	Orenstein, Bowman und Kagen	Proc. amer. Psych. Meet. Chicago, Mai 1939
87)	Rauch	Med. Klin. 45, 1348, 1950
88)	McCrea und Taylor	J. Pharmacol. (Amer.) 68, 41, 1940
89)	Hess, J.	Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 197, 204, 1941
90)	Müller, E. A.	Klin. Wschr. 23, 572, 1943

91) Müller, W. Veröff. Heeressan. wes. 1936, H. 100,

92) Sroka Münch. med. Wschr. 1950, 376

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. Walter Krauland für die Überlassung des Themas der Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Professor Dr. Dr. K. Freudenberg danke ich ergebenst für Rat und Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Schließlich danke ich Herrn Dr. Mallach für die Beratung bei den experimentellen Untersuchungen.

Lebenslauf

Ich, Peter Röseler, wurde am 17.8.1935 als Sohn des praktischen Arztes Joachim Röseler und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Schewe, in Berlin geboren.

Im Jahre 1941 wurde ich in der 13. Gemeindeschule, Berlin N, eingeschult. Zwei Jahre später wurden meine Mutter, mein Bruder und ich wegen der immer stärker werdenden Luftangriffe aus Berlin nach Rabenau in Sachsen evakuiert. Dort besuchte ich bis 1945 die Volksschule bis zum Abschluß der 4. Klasse. Im August 1945 kehrten wir nach Berlin zurück. Es erfolgte dann die Einschulung in der Diesterweg-Oberschule in Berlin, die ich bis zum Abschluß der 9. Klasse besuchte. Das 10. Schuljahr absolvierte ich im Internat Pädagogium Bad Sachsa und kehrte mit Abschluß des 10. Schuljahres nach Berlin zurück, wo ich die Diesterweg-Schule bis zum Abitur besuchte. Am 6.2.1955 bestand ich das Abitur mit der Note "befriedigend".

Anschließend wurde ich in Freiburg/Br. an der dortigen Albert-Ludwig-Universität für die Fachrichtung Medizin immatrikuliert und studierte dort die beiden ersten Semester. Zum Sommersemester 1956 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und bestand am 30.10.1957 die ärztliche Vorprüfung mit der Note "gut".

Auch in den folgenden klinischen Semestern studierte ich ausschließlich in Berlin und wurde am 15.8.1960 zur ärztlichen Prüfung zugelassen.